



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE FARMACIA

**CALIFICACIÓN EN CONDICIÓN DE REPOSO DE UN ÁREA DE
FABRICACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS NO
ESTÉRILES DE BAJA HUMEDAD EN EL LABORATORIO AEB**

AUTOR:

INGENIERO QUÍMICO OROZCO MUÑOZ WUILI DARBI

TUTOR: Dra. ELSA CASTEJÓN

CARACAS, JULIO DE 2014



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE FARMACIA

POSTGRADO DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

**CALIFICACIÓN EN CONDICIÓN DE REPOSO DE UN ÁREA DE
FABRICACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS NO
ESTÉRILES DE BAJA HUMEDAD EN EL LABORATORIO AEB**

AUTOR:

OROZCO MUÑOZ WUILI DARBI

INGENIERO QUÍMICO

**TRABAJO PRESENTADO ANTE LA ILUSTRE UNIVERSIDAD CENTRAL DE
VENEZUELA PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD**

TUTOR: Dra. ELSA CASTEJÓN

RESUMEN

La calificación es la acción de demostrar documentalmente que cualquier área, sistema y equipo fue adecuadamente instalado y/o funciona correctamente de acuerdo a los resultados esperados; mientras que la validación, es la evidencia documentada que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico dará consistentemente un producto que cumpla sus especificaciones y características de calidad.

La calificación es la etapa inicial de la validación y ésta debe cumplirse en su totalidad antes de validar los procesos productivos para considerar que un medicamento es seguro y eficaz; la cual debe cumplir cuatro etapas: calificación de diseño (DQ), instalación (IQ), operación (OQ), desempeño (PQ), por sus siglas en inglés.

En este trabajo especial de grado se realizó la etapa de calificación de desempeño de las áreas de baja humedad, en la condición reposo, de la empresa farmacéutica AEB, con la finalidad de demostrar documentalmente que los controles físicos y microbiológicos del ambiente eran adecuados para la fabricación de los productos y para la salud del personal. Para realizar el trabajo se utilizaron dos normas internacionales: Informe 40 OMS, Anexo 4, Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation, y la norma ISO 14644-1-2-3-4.

La calificación se ejecutó durante tres días realizando pruebas físicas y microbiológicas diariamente. Seguidamente se evaluaron los resultados aplicando con herramientas estadísticas: capacidad de proceso, índice de capacidad y cartas de control, pudiendo constatar la reproducibilidad de los datos con la conformidad de los parámetros ambientales evaluados en las áreas.

Posteriormente se elaboró el informe de calificación, mediante el cual se aprobó la liberación de las áreas para ser utilizadas en todos los procesos de manufactura, en virtud que los resultados obtenidos demostraron documentalmente que las condiciones ambientales de baja humedad se mantenían consistentemente garantizando de esta manera la calidad de los procesos productivos a ser desarrollados y las condiciones adecuadas para el producto y el personal.

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	iii
INDICE DE CONTENIDO	v
INDICE DE TABLAS	ix
INDICE DE FIGURAS.....	xi
INDICE DE GRÁFICOS.....	xii
DEDICATORIA.....	xvi
AGRADECIMIENTOS	xvii
CAPITULO I.....	18
INTRODUCCIÓN.....	18
1.1. Historia de las Áreas Limpias	21
1.2. Área Limpia.....	24
1.3. Diseño y Construcción de Áreas Limpias.....	30
1.4. Especificaciones del Diseño de las Áreas de Baja Humedad	31
1.4.1. Características de los materiales de construcción.....	33
1.4.1.1. Panel tecnipure resina poliestireno	33
1.4.1.2. Puertas.....	34
1.4.1.3. Techo Continuo Visitable.....	35
1.4.1.4. Ventanas	35
1.4.1.5. Uniones entre Paredes y Horizontales	36
1.4.1.6. Sellado	36
1.4.1.7. Suelo	36
1.5. Características del Sistema de Tratamiento de Aire Acondicionado de las Áreas de Baja Humedad.....	37
1.5.1. Descripción del Funcionamiento del Sistema de Aire Acondicionado de las Áreas de Baja Humedad.....	37
1.5.2. Especificaciones Técnicas del Sistema de Aire Acondicionado de Baja Humedad.....	40
1.6. Buenas Prácticas de Validación BPV	43
1.7. Plan Maestro de validación (PMV).....	45

1.7.1. Tipos de Planes Maestro de Validación.....	46
1.8. Calificación de Sistemas de Aire Acondicionado	48
1.8.1. Clasificación por Impacto	48
1.8.2. Principios de la Calificación.....	51
1.8.3. Análisis de Riesgo	52
1.8.3.1. Aplicación del HACCP en la Industria Farmacéutica	53
1.8.3. 2. Evaluación del riesgo para un Sistema de Tratamiento de Aire ..	54
1.8.4. Aspectos de la Calificación del Desempeño - Performance (PQ)	55
1.8.5. Pruebas para la Calificación de Desempeño de las Áreas de Baja Humedad.....	56
1.8.6. Documentación a verificar antes de las actividades de calificación del desempeño.....	56
1.9. Determinación de las Pruebas Físicas Requeridas en la Calificación en las Áreas Limpias	57
1.9.1 Contaje de Partículas	63
1.9.2. Determinación de la velocidad de impulsión de aire/ Caudal de impulsión	66
1.9.3. Determinación del Número de cambios por hora	66
1.9.4. Determinación de la Presión Diferencial.....	67
1.9.5. Determinación de Temperatura.....	69
1.9.6. Determinación de Humedad Relativa	69
1.9.7. Pruebas de integridad en filtros Absolutos	70
1.9.8. Evaluación Microbiológica de las Áreas Limpias.....	71
CAPÍTULO II.....	73
OBJETIVOS	73
2.1. Objetivo General.....	73
2.2. Objetivos Específicos	73
CAPÍTULO III.....	74
METODOLOGÍA.....	74
3.1. Diseño de la Investigación	74
3.2. Población y Muestra	74
3.3. Salas Calificadas.....	75

3.4. Instrumentos Utilizados	76
3.5. Método Aplicado	76
3.5.1. Determinación de las especificaciones ambientales y de los requerimientos para la calificación del Desempeño	77
3.5.2. Requisitos para la calificación del Desempeño de Áreas Limpias.....	78
3.5.2.1. Evaluación del riesgo en sistemas de tratamiento de aire	78
3.5.2.2. Matriz de Evaluación de Riesgos.....	79
3.5.3. Requisitos a considerar en la calificación del desempeño de las áreas limpias	80
3.5.4. Determinaciones físicas y microbiológicas para la calificación del desempeño de las áreas limpias	81
3.5.5. Adecuar la documentación técnica del proceso de calificación.....	82
3.5.6. Ejecución de las Pruebas de la Calificación del Desempeño de las Áreas de Baja Humedad	83
3.5.7. Procesamiento de datos.....	87
3.5.7.1. Índice de Capacidad del Proceso (Cp)	87
3.5.7.2. Índice de Rendimiento o Capacidad Real (Cpk)	86
3.5.7.5. Cartas de Control.....	88
3.5.8. Diseño del programa de mantenimiento del estado validado de las condiciones de instalación para garantizar que las áreas se mantengan bajo control	89
3.5.8.1. Plan de Control Rutinario.....	89
3.5.9. Informe de Calificación.....	90
CAPITULO IV	91
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	91
4.1. Determinación de las especificaciones ambientales y de los requerimientos para la calificación del Desempeño.....	91
4.2. Adecuación de los procedimientos de operación estándar (POES) de acuerdo a las variables ambientales, y la operación de los equipos empleados durante las pruebas de calificación.....	92
4.3. Resultado de la Evaluación del riesgo en sistemas de tratamiento de aire	94
4.3.1. Considerando la Filtración e Impulsión de aire.....	94
4.3.2. Considerando las Presiones y Direccionabilidad del flujo	95
4.3.3. Considerando el Acondicionamiento de aire (temperatura y humedad relativa)	97

4.4. Resultados de Pruebas Físicas y Microbiológicas de las Salas de Baja Humedad	98
4.5. Programa de mantenimiento del estado validado.....	123
CAPÍTULO V	124
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	124
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	127
ANEXOS.....	136
Anexo 1: Planos de las variables ambientales del Departamento de Baja Humedad.....	137
Anexo 2: Protocolo de Calificación del Departamento de Sólidos (Áreas de Baja Humedad-Sistema S-02) código V-PA-003-00.....	138
Anexo 3: Informe de Calificación del Departamento de Sólidos (Áreas de Baja Humedad-Sistema S-02) código V-PA-003-00.....	139
Anexo 4: Listado de Instrumentos de Medición y Control	140
Anexo 5: Resultados de Pruebas Realizadas durante la Calificación	141
Anexo 6: Procedimientos para la determinación de las variables ambientales y microbiológicas de las salas de limpieza requeridas para la calificación del funcionamiento	142
Anexo 7: Procedimientos para la operación de los equipos e instrumentos de medida para realizar la calificación	143

INDICE DE TABLAS

Tabla I. Clasificación de las áreas limpias de acuerdo a la norma ISO 14644-1	25
Tabla II. Especificaciones de diseño de las salas de baja humedad	32
Tabla III. Especificaciones de Equipos del Sistema de Acondicionamiento de aire.....	40
Tabla IV. Especificaciones de la red de conductos de transporte de aire.....	41
Tabla V. Inyección y difusión de aire	41
Tabla VI. Elementos de campo para la regulación del aire que ingresa a las áreas de baja humedad	42
Tabla VII. Pruebas a realizar para demostrar que un área limpia cumple con el nivel de limpieza requerido de acuerdo a ISO 14644-2	62
Tabla VIII. Número mínimo de Cambios de aire por hora.....	67
Tabla IX. Comparación entre los niveles microbiológicos propuestos por varios códigos oficiales.....	72
Tabla X. Áreas calificadas	75
Tabla XI. Materiales empleados en la calificación de desempeño.....	76
Tabla XII. Puntuación asignada a los parámetros de la evaluación de riesgo ..	79
Tabla XIII. Puntuación asignada a los parámetros de la evaluación de riesgo .	80
Tabla XIV. Plan de muestreo para la determinación de las variables ambientales y microbiológicas	86
Tabla XV. Criterios para variables Críticas y estándar.....	86
Tabla XVI. Criterios aceptación para los índice cp y cpk	87
Tabla XVII. Criterios de evaluación de la Capacidad de Proceso.....	87
Tabla XVIII. Criterios de evaluación de Índice de Capacidad real del proceso	88
Tabla XIX. Especificaciones ambientales del área de baja humedad.....	91
Tabla XX. Procedimientos de Operación Estándar de variables ambientales .	93
Tabla XXI. Procedimientos de Operación Estándar de equipos	93
Tabla XXII. Protocolo de Calificación del Desempeño.....	93
Tabla XXIII. Matriz de Evaluación del Riesgo Considerando la Filtración e Impulsión de aire.....	95
Tabla XXIV. Matriz de Evaluación del Riesgo Considerando las Presiones y Direccionabilidad del flujo de aire	96
Tabla XXV. Matriz de Evaluación del Riesgo Considerando el Acondicionamiento de Aire (Temperatura y Humedad Relativa)	97
Tabla XXVI. Resultados de Sala S200	102
Tabla XXVII. Resultados de Sala S203	103
Tabla XXVIII. Resultados de Sala S207	104
Tabla XXIX. Resultados de Sala S210	105

Tabla XXX. Resultados de Sala S211	106
Tabla XXXI. Resultados de Sala S212	107
Tabla XXXII. Resultados de Sala S218	108
Tabla XXXIII. Resultados de Sala S222	109
Tabla XXXIV. Resultados de Sala S225	110
Tabla XXXV. Resultados de Sala S229	111
Tabla XXXVI. Resultados de Sala S232	112
Tabla XXXVII. Plan de Monitoreo Ambiental	123

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Pirámide de la Validación (Memoria curso Terra farma,2012).....	46
Figura 2. Niveles de Evaluación de Impacto (Memoria curso Terra farma, 2012)	49
Figura 3. Evaluación de Impacto (Memoria curso Terra farma,2012).....	50
Figura 4. Esquema del proceso de Calificación para Sistemas de Impacto Directo (Memoria curso Terra farma,2012)	50
Figura 5. Resultado de la valoración del riesgo (Salazar,2004)	54
Figura 6. Ambiente de Buenas Practicas de Fabricación (Informe 40 OMS,2006)	57
Figura 7. Condiciones de Operación de las Áreas (Salazar,2004)	59
Figura 8. Proceso Sistemático de Análisis de Riesgo (ICHQ9,2005)	78

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Temperatura S200.....	113
Gráfico 2. Humedad S200	114
Gráfico 3. Partículas de 0,5 um S200	114
Gráfico 4. Partículas de 5 um S200	114
Gráfico 5. Presión Diferencial S200/S201	115
Gráfico 6. Presión Diferencial S200/S202.....	115
Gráfico 7. Velocidad de Impulsión S200	115
Gráfico 8. Caudal de Impulsión S200	116
Gráfico 9. Cambios de Aire/ Hora S200.....	116
Gráfico 10. Temperatura S222.....	116
Gráfico 11. Humedad S222	117
Gráfico 12. Partículas de 0,5 um S222	117
Gráfico 13. Partículas de 5 um S222	117
Gráfico 14. Presión Diferencial S222/S223.....	118
Gráfico 15. Presión Diferencial S222/S224.....	118
Gráfico 16. Velocidad de Impulsión S222	118
Gráfico 17. Caudal de Impulsión S222	119
Gráfico 18. Cambios de Aires/ Hora S222	119
Gráfico 19. Temperatura S229.....	120
Gráfico 20. Humedad S229	120
Gráfico 21. Partículas de 0,5 um S229	120
Gráfico 22. Partículas de 5 um S229	121
Gráfico 23. Presión Diferencial S229/S230.....	121
Gráfico 24. Presión Diferencial S229/S231	121

Gráfico 25. Velocidad de Impulsión S229	122
Gráfico 26. Caudal de Impulsión S229	122
Gráfico 27. Cambios de Aires/ Hora S229	122

INDICE DE ECUACIONES

Ecuación 1. Valor del riesgo (V).....	80
Ecuación 2. Índice de capacidad para dos (2) especificaciones.....	87
Ecuación 3. Índice de capacidad superior para una (1) especificación.....	87
Ecuación 4. Índice de capacidad inferior para una (1) especificación.....	86
Ecuación 5. Índice de rendimiento o capacidad real.....	86

LISTA DE ABREVIATURAS

BPI	BUENAS PRÁCTICAS DE INGENIERÍA
BPF	BUENAS PRACTICAS FABRICACIÓN
BPV	BUENAS PRÁCTICAS DE VALIDACIÓN
CP	CAPACIDAD DE PROCESO
CpK	ÍNDICE DE CAPACIDAD
HAVC	CALENTAMIENTO, VENTILACIÓN Y AIRE ACONDICIONADO
DQ	CALIFICACION DE DISEÑO
DQ	CALIFICACION DE FUNCIONAMIENTO Y/O DESEMPEÑO
EP	FARMACOPEA EUROPEA
EU-GMP	BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN EUROPEA
HACCP	ANALISIS DE PELIGROS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL
HEPA	RETENEDOR DE PARTÍCULAS DE ALTA EFICIENCIA
ICH	CONFERENCIA INTERNACIONAL SOBRE ARMONIZACIÓN
IQ	CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN
ISO	ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL DE ESTANDARIZACIÓN
ISPE	SOCIEDAD INTERNACIONAL DE INGENIERÍA FARMACEÚTICA
MPPS	MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA SALUD
OMS	ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD
OQ	CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN
POEs	PROCEDIMIENTOS OPERATIVO ESTÁNDAR
PQ	CALIFICACIÓN DE FUNCIONAMIENTO Y/O PERFORMANCE
SAS	ESCLUSAS
UFC/mL	UNIDAD FORMADORA DE COLONIA POR MILILITRO
UPA	UNIDAD DE PREPARACIÓN DE AIRE
UTA	UNIDAD DE TRATAMIENTO DE AIRE
URS	REQUERIMIENTOS DEL USUARIO
USP	FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS

DEDICATORIA

A Dios quién siempre me ha guiado por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento.

A mi familia quienes por ellos Soy lo que soy.

A la memoria de mi Padre (Juan Agustín Orozco), quien emprendió el viaje a la eternidad durante la culminación de este Trabajo, y a mi Madre por su apoyo, consejos, comprensión, amor, ayuda en los momentos difíciles. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi carácter, mi empeño, mi perseverancia, mi coraje para conseguir mis objetivos.

A mis hermanos, sobrinos y cuñadas por estar siempre presentes, acompañándome para poderme realizar.

Con todo mi cariño y mi amor para las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

AGRADECIMIENTOS

A la compañía farmacéutica por permitirme realizar el presente trabajo de investigación documental y experimental en sus instalaciones.

A la Dra Elsa Castejon por su inmensa paciencia, profesionalismo y orientación adecuada durante cada una de las etapas de la investigación hasta su respectiva culminación.

“La dicha de la vida consiste en tener siempre algo que hacer, alguien a quien amar y alguna cosa que esperar”. Thomas Chalmers

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

Uno de los factores más relevantes a considerar durante la elaboración de un producto farmacéutico son las condiciones ambientales del lugar donde se está preparando, ya que estas constituyen fuentes de contaminación que pueden alterar la calidad del producto.

El control del medio ambiente en el que se producen los medicamentos es una parte fundamental de las Buenas Practicas Fabricación (BPF), ya que persigue evitar la contaminación cruzada entre productos por partículas de éstos suspendidas en el aire, las cuales pueden desplazarse a gran distancia transportando microorganismos en su superficie (AEFI,2002).

Las instalaciones de fabricación de productos farmacéuticos son áreas de trabajo especialmente diseñadas para asegurar condiciones ambientales constantes. Deben ser diseñadas, construidas, ubicadas, y mantenidas de tal forma, que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas. Es necesario que en su planificación y diseño se trate de reducir el mínimo riesgo de error, permitiendo mantener una adecuada limpieza, a fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo, la suciedad; toda condición que pueda influir negativamente en la calidad de los producto (Informe 32 de la OMS,1992).

Dentro de la clasificación de las salas de fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles, se encuentran las denominadas áreas de humedad controlada o de baja humedad, pertenecientes a la clase ISO 8. Para las operaciones que se realizan en estas se requiere un nivel de baja humedad, ya que en muchos casos sus componentes presentan características higroscópicas, las cuales comprometen en gran medida la estabilidad de los medicamentos y por ende su calidad final.

Para garantizar la calidad final del producto, la humedad debe controlarse durante todo el proceso productivo, con el propósito de mantener las propiedades químicas, físicas y microbiológicas, y a su vez no alterar el efecto terapéutico deseado durante la vida útil del producto. Pequeñas variaciones en la pureza, contenido de principio activo u otros ingredientes en el proceso de elaboración pueden alterar significativamente el efecto del producto final (Debessa F. y Col,2004).

La calificación es un elemento clave en el programa de aseguramiento de la calidad, ya que tiene como propósito garantizar el cumplimiento de los requerimientos técnicos y de funcionalidad de los equipos, áreas o sistemas de apoyo crítico, para de esta forma asegurar el buen desempeño de los mismos durante el proceso productivo.

La calificación es la acción de probar y documentar que cualquier instalación, sistema y equipo están diseñados, instalados apropiadamente,

operan correctamente y proporcionan los resultados esperados (Informe 40 OMS, 2006).

De acuerdo al Informe 40 de la OMS, los fabricantes deben calificar el ambiente de producción de acuerdo a las condiciones de diseño (as built), sala vacía y en ausencia de equipamiento o personal. En reposo (at rest), con los equipos en operación, cuando sea relevante, pero sin la presencia de operadores. Debido a la cantidad de polvo que se genera en una instalación de fabricación de formas sólidas, gran parte de las calificaciones de área se estiman en función de la condición "at-rest"; y en operación (operational condition), en condiciones de trabajo normal, con equipos operativos fabricando productos; y con el número de personas que requiere cada proceso dentro de la sala.

De acuerdo al Informe 40 de la Organización Mundial de la Salud, las fases de la calificación del sistema de acondicionamiento y ventilación de aire deben incluir las calificaciones de diseño (DQ), instalación (IQ), operación (OQ) y desempeño (PQ), las cuales son realizadas en las condiciones mencionadas anteriormente.

Para la realización de este trabajo especial de grado, se realizaron previamente en condiciones as rest (en reposo), las etapas (DQ) Diseño, (IQ) Instalación y (OQ) Operación por parte del equipo de validación de la empresa que diseñó y construyó las áreas, en conjunto con personal especializado

de producción respectivamente. Posteriormente en la condición as rest (en reposo), fue realizada por la persona responsable de este trabajo especial de grado la calificación de desempeño, la cual es la etapa que consiste en la evidencia documental que demuestra que todos los aspectos de la instalación, sistema o equipo que pueden afectar la calidad del producto, se desempeñan adecuadamente bajo criterios de aceptación determinados. Esta etapa es usada para verificar el cumplimiento a los requerimientos de usuario y el trabajo en conjunto de sistemas (Informe 40 OMS, 2006).

1.1. Historia de las Áreas Limpias

Las primeras áreas limpias se construyeron en los hospitales con el fin de tener un ambiente libre de microorganismos, sobre todo en las salas operatorias, para impedir infecciones en los pacientes. En la década de 1860, Lister redujo la infección en las salas operatorias desinfectando los instrumentos, las manos del médico, y las heridas del paciente, utilizando aerosoles de fenol. Estos intentos constituyeron la base para el desarrollo de las técnicas asépticas, las cuales son parte fundamental del trabajo en las áreas limpias (Whyte W, 2001).

La principal diferencia entre esas áreas y las actuales, es la utilización de sistemas de ventilación que suministran aire filtrado con presión positiva. En 1855, Brunel realizó los primeros intentos de ventilación mecánica con aire del ambiente exterior con el fin de reducir la infección en los hospitales, pero el concepto no se implementó hasta comienzos de la década de 1920, cuando se

hicieron varios diseños con el fin de lograr el confort y la higiene adecuada para el paciente, pero fue difícil obtener la higiene requerida (Whyte W, 2001).

La idea de eliminar la contaminación en una sala operatoria mediante un flujo de aire, en una dirección, fue propuesta por Sir Jhon Simon en 1864, pero no se lograron los resultados deseados por desconocimiento de los movimientos del aire (Whyte W, 2001).

Al comienzo de la década de 1960, Sir Jhon Charnley, en colaboración con Howorth Air Conditioning, construyó una sala operatoria de cuatro metros cuadrados, con un suministro de aire a una velocidad de 60 pies/minuto, que denominó "el invernadero". El diseño fue mejorado en 1966 aumentando el flujo de aire y su aislamiento de otras áreas adyacentes. También diseñó una vestimenta para limitar la diseminación de los microorganismos por los cirujanos. Con el uso de estas salas se disminuyó considerablemente el porcentaje de infecciones durante la colocación de articulaciones artificiales (Whyte W, 2001).

Las primeras áreas limpias que se desarrollaron con fines industriales surgieron durante la segunda guerra mundial en los Estados Unidos y en el Reino Unido, al percatarse de la necesidad de utilizar un ambiente de producción más limpio para mejorar la calidad y confiabilidad de los instrumentos utilizados en la construcción de armas, tanques y aviones. Entre 1950 y 1960 se construyeron grandes áreas, con suministro de aire filtrado a

través de difusores colocados en el techo, en las cuales el aire filtrado se movía al azar en su interior. En 1961, Whitfield y colaboradores desarrollaron el concepto de flujo laminar, que dio avance decisivo en esta tecnología. El aire, filtrado a través de filtros HEPA (High Efficiency Particulate Air), entraba a la sala (1,8 x 3 x 2,1 m) y se desplazaba en una dirección hasta salir de la misma a través de orificios en el piso. Este concepto fue rápidamente adoptado por diferentes industrias con el fin de incrementar la limpieza en sus áreas de fabricación. Al principio se denominaron áreas blancas, ya que casi siempre se pintaban de ese color, el blanco da sensación de limpieza. (Whyte W, 2001).

En Venezuela, la primera clasificación de áreas farmacéuticas apareció en la guía de Buenas Prácticas de Fabricación para la industria farmacéutica, del Ministerio de Salud, 1990. La clasificación estuvo basada en la conexión directa, intermedia o sin comunicación con áreas externas de la empresa: Área negra (en comunicación directa con el ambiente exterior), áreas grises, en (comunicación con las áreas negras); y áreas blancas: áreas aisladas de las grises por una o varias esclusas, dependiendo del tipo de producto a fabricar.

En el año 2004, la gaceta oficial 38.009 del Ministerio de Salud oficializó la norma de Buenas Prácticas de Manufactura de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Informe 32, Anexo 1, 1992, donde apareció por primera vez el concepto de área limpia: Un área que cuente con un control definido del medio ambiente con respecto a la contaminación con partículas o microbios, con

instalaciones construidas y usadas de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.

A partir de la oficialización de esta norma, la industria farmacéutica venezolana comenzó a trabajar para lograr las exigencias en esta materia.

Actualmente, el concepto de área limpia es más riguroso debido a que hay muchos parámetros que afectan las condiciones ambientales, uno de éstos, el aislamiento entre las áreas, en donde el sistema de acondicionamiento y ventilación de aire juega un rol importante para lograr tres objetivos fundamentales: protección del producto, protección del personal y protección del ambiente.

1.2. Área Limpia

Básicamente, un área limpia es un área cerrada, con un suministro de aire filtrado a baja velocidad, que está diseñada para impedir la entrada y reducir la generación de contaminantes que pudieran ser dañinos para el producto que se elabora en la misma.

Según la norma ISO 14644-1:1999, área limpia es una sala o local con un control ambiental definido en cuanto a partículas y contaminación microbiana; es construido y usado de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro de ella. En estos

ambientes se controlan también parámetros importantes de impacto directo en la calidad del producto, tales como iluminación, temperatura, humedad, presión diferencial, velocidad de aire.

El nivel de limpieza del área se expresa como área ISO clase N, la cual representa el número máximo de partículas, de un tamaño determinado, por metro cúbico de aire (ISO 14644-1:1999). En la tabla I se muestra la clasificación de las áreas limpias de acuerdo a la norma ISO 14644-1.

Tabla I. Clasificación de las áreas limpias de acuerdo a la norma ISO 14644-1

Clase ISO (N)	Número máximo de partículas(de tamaño igual o mayor al mostrado)/m ³ de aire					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO Clase 1	10	2				
ISO Clase 2	100	24	10	4		
ISO Clase 3	1 000	237	102	35	8	
ISO Clase 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO Clase 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO Clase 6	1.000.000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO Clase 7				352 000	83 200	2 930
ISO Clase 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO Clase 9				35 200 000	8 320 000	293 000

ISO 14644-1:1999

En la industria farmacéutica se trabaja en áreas ISO Clase 5 a 9, dependiendo del tipo de producto que se elabora (ISO 14644-1:1999).

La cantidad de partículas presentes en el aire de un área limpia depende de las actividades que se realizan en la misma. Si el área está vacía se obtiene una cantidad muy baja (as built), que refleja la calidad del aire filtrado que entra al área. Cuando el área tiene los equipos de producción instalados (at rest), el nivel de contaminación será mayor, y se alcanzará el máximo cuando los equipos estén funcionando y el personal esté dentro de ella (operational). Por ello se debe indicar bajo qué condiciones: Estáticas u operativas, se determina la clasificación de un área (ISO 14644-1:1999).

Básicamente los productos elaborados en la industria farmacéutica se dividen en:

- **Formas farmacéuticas sólidas:** se incluyen los polvos (que pueden estar encapsulados), papeles, oleosacaruros, granulados y cápsulas. Estas últimas pueden ser duras, elásticas o perlas. También se incluyen en esta categoría los sellos, tabletas o comprimidos, píldoras, extractos, y por último, los supositorios.
- **Formas farmacéuticas semisólidas:** compuestas por las pomadas, las pastas y las cremas, así como las jaleas y los emplastos.
- **Formas farmacéuticas líquidas:** soluciones, aguas aromáticas, inyecciones, jarabes, pociones, mucílagos, emulsiones, suspensiones, colirios, lociones, tinturas y extractos fluidos.

- **Formas farmacéuticas gaseosas:** Aparte del oxígeno y el óxido nitroso existen otras formas farmacéuticas gaseosas, tales como los aerosoles, dispersiones finas de un líquido o sólido en un gas en forma de niebla.

El nivel de limpieza de las áreas debe ser más estricto cuanto más crítica sea la vía de administración, por ejemplo, en la fabricación de inyectables.

Para la elaboración de productos inyectables se requieren de áreas con un mayor nivel de limpieza que las necesarias para la producción de la mayoría de los productos tópicos y orales, ya que al administrar un producto por vía parenteral, se sobrepasan los mecanismos de defensa del organismo. Los productos oftálmicos y nasales son la excepción, ya que los ojos y las mucosas son más susceptibles a las infecciones que la piel y para ellos los requerimientos son semejantes a los de los inyectables (Clavel L “y col”,2000).

Los productos orales ingeridos por el paciente, y los tópicos que se aplican en la piel, necesitan para su preparación áreas con menor nivel de limpieza que los inyectables, por ejemplo ISO 8; mientras que los productos oftálmicos y nasales se deben elaborar en condiciones similares a las de los inyectables. También los implantes deben ser estériles.

El objetivo de un área limpia es contribuir al aseguramiento de la calidad del producto que en ella se elabora. Para mantenerla libre de contaminación se requiere:

- Impedir la entrada de partículas.
- Reducir al mínimo la generación de partículas dentro del área.
- Eliminar rápidamente las partículas producidas dentro de la misma.

La reducción del ingreso de partículas al área limpia se logra con un buen sistema de aire acondicionado, filtrando el aire a través de filtros HEPA y manteniendo una diferencia de presión con otras áreas, además de mantener dentro de los valores fijados otros parámetros físicos tales como la temperatura, la humedad relativa y el número de cambios de aire por hora (Clavel L “y col”,2000).

La reducción del número de partículas generadas dentro del área se logra limitando la contaminación, la cual puede provenir del personal, los equipos y las superficies del área. El personal es la principal fuente de contaminación, por lo cual requiere entrenamiento y el uso de una vestimenta adecuada. La contaminación proveniente de los equipos se disminuye utilizando equipos que no liberen partículas y manteniendo su limpieza. En cuanto a la superficie, deben ser de materiales resistentes a los procesos de limpieza y desinfección y no deben liberar partículas (Clavel L “y col”,2000).

La reducción de partículas presentes en el aire se logra utilizando un flujo de aire adecuado y la eliminación de las partículas depositadas en las superficies se logra mediante los procesos de limpieza y desinfección (Clavel L “y col”,2000).

La USP 34: 2011 establece que para mantener los niveles de calidad microbiológica establecidos para un área limpia, se requiere cumplir los aspectos siguientes:

- Un área diseñada y construida adecuadamente.
- Un suministro de aire de la calidad adecuada, de acuerdo a la clasificación del área.
- El mantenimiento de los parámetros físicos que influyen en su funcionamiento, dentro de los rangos adecuados.
- El uso de equipos y materiales certificados.
- Un programa de limpieza y desinfección validado, tanto para el área como para los equipos.
- Un programa de evaluación de la calidad microbiológica bien concebido y ejecutado.
- Un personal debidamente entrenado y vestido.
- Un sistema de documentación comprensible para cada uno de los aspectos antes mencionados.

1.3. Diseño y Construcción de Áreas Limpias

Las áreas limpias se utilizan en la industria farmacéutica con el fin de proteger el producto de la contaminación por partículas inertes y principalmente por microorganismos viables, que pudieran estar presentes en el aire y en las superficies del área donde se está elaborando el mismo. El área debe mantener el nivel de limpieza requerido, a pesar del tráfico del personal y materiales. Para ello, se desarrolla un sistema de barreras físicas, con un control de flujo de personal y materiales, con el fin de reducir al mínimo la posibilidad de ingreso accidental de contaminación en dichas áreas, durante la elaboración del producto.

En el diseño de las plantas farmacéuticas se deben considerar una serie de variables tales como las condiciones del lugar donde se construirá, el tamaño y localización de cada área, los servicios auxiliares necesarios, el flujo de personal, de materiales y la influencia de la planta sobre el medio ambiente.

De acuerdo a la norma BPM de Venezuela, Gaceta Oficial del Ministerio del Poder Popular 38.009, 2004, el diseño de las áreas limpias debe proporcionar:

- Un espacio adecuado para realizar cada operación.
- La eliminación o dilución de la contaminación proveniente del proceso de manufactura o del personal.
- Unas condiciones ambientales adecuadas para el producto y el personal.

- Una separación física, que impida confusiones o contaminación cruzada entre los productos o sus componentes.
 - Un flujo adecuado de los procesos.
 - Un flujo adecuado de personal.

1.4. Especificaciones del Diseño de las Áreas de Baja Humedad

En total se construyeron 33 salas que conforman el área de baja humedad, del departamento de sólidos, las cuales son ambientes especialmente diseñados para realizar los procesos de elaboración y acondicionamiento de las formas farmacéuticas sólidas; tales como: granulación, mezclado, tableteado, encapsulado, llenado de sobres, frascos, blisters; Así como vestuarios, esclusas de tránsito de materiales (SAS), cuartos de granel y pasillo general. Estas operaciones requieren un nivel de baja humedad, ya que en muchos casos sus componentes presentan características higroscópicas, las cuales comprometen en gran medida la estabilidad de los medicamentos y por ende su calidad final. Las salas quedaron definidas de la siguiente manera:

- Salas de elaboración de productos: 8
- Exclusas de Tránsito de material: 9
- Vestuarios: 9
- Pasillo: 1
- Paso (Comunicación con otras áreas): 2

- Cuartos de Granel:1
- Cuarto de Control de Proceso:1
- Área libre:1

En la siguiente tabla se muestran las especificaciones de diseño del fabricante de las salas de baja humedad.

Tabla II. Especificaciones de diseño de las salas de baja humedad

Nº Sala	Nombre	Altura (M)	Área (M2)	Volumen (M ³)	Presión Relativa (Pa)	Nº Rejillas de extracción	Extracción (M ³ /H)	Nº Filtros Hepa	Superficie De Filtración (M ²)	Medidas Filtros Hepa	Impulsión (M ³ /H)	Aspiración (M ³ /H)	Captación (M ³ /H)	Nº Luminarias	Lux	Puntos Aire Comprimido	Electricidad Monofásica	Agua Potable	Agua Purificada	Drenajes
200	Llenado Sobres 1	3.0	14.6	43.8	/201= -20 /202= -20	1	825	1	0.83	1220 x 610	1200	200	300	4	> 500	0	1	0	0	0
201	SAS	3.0	2.19	6.57	/200= 20 /232= 10	1	144	1	0.34	610 x 610	600	0	0	1	> 300	0	0	0	0	0
202	Vestuario	3.0	2.16	6.45	/200= 20 /232= 10	1	191	1	0.34	610 x 610	600	150	0	1	> 500	0	0	0	0	0
203	Llenado Sobres 2	3.0	13.1	39.3	/204= -20 /205= -20	1	825	1	0.83	1220 x 610	1200	200	300	4	> 500	0	1	0	0	0
204	Vestuario	3.0	2.18	6.54	/203= 20 /232= 10	1	150	1	0.34	610 x 610	600	1	0	1	> 500	0	0	0	0	0
205	SAS	3.0	2.16	6.45	/203= 20 /232= 10	1	144	1	0.34	610 x 610	600	0	0	1	> 300	0	1	0	0	0
206	SAS	3.0	5.74	17.22	/232= 10	1	199	1	0.64	915 x 610	900	0	0	2	> 300	0	1	0	0	0
207	Blister 5	3.0	19.28	57.84	/208= -20 /209= -20	1	1025	1	0.83	1220 x 610	1200	200	100	3	> 500	0	1	0	0	0
208	SAS	3.0	3.0	9	/207= 20 /232= 10	1	144	1	0.34	610 x 610	600	0	0	1	> 300	0	0	0	0	0
209	Vestuario	3.0	3.0	9	/207= 20 /232= 10	1	191	1	0.34	610 x 610	600	150	0	1	> 500	0	0	0	0	0
210	Paso 1	3.0	4.5	13.5	/232= 10 /187= 10	1	111	1	0.24	305 x 610	400	0	0	1	> 500	0	0	0	0	0
211	Granel 2	3.0	15.0	45.0	/232= 0	1	900	1	0.64	915 x 610	900	0	0	4	> 500	0	0	0	0	0
212	Capsuladora 1	3.0	18.0	54.0	/213= -20 /214= -20	2	2402	2	0.64	915 x 610	1500	200	0	6	> 500	0	0	0	0	0
213	Vestuario	3.0	4.0	12.0	/212= 20 /232= 10	1	191	1	0.34	610 x 610	600	150	0	1	> 500	0	0	0	0	0
214	SAS	3.0	4.0	12.0	/212= 20 /232= 10	1	144	1	0.34	610 x 610	600	0	0	1	> 300	0	0	0	0	0
215	Libre	3.0	13.5	40.5	/232= 10	1	411	1	0.34	610 x 610	600	200	600	2	> 500	0	0	0	0	0
216	Vestuario	4.0	3.0	12.0	/215= 20 /232= 10	1	191	1	0.34	610 x 610	600	150	0	1	> 500	0	0	0	0	0

Nº Sala	Nombre	Altura (M)	Área (M2)	Volumen (M³)	Presión Relativa (Pa)	Nº Rejillas de extracción	Extracción (M³/H)	Nº Filtros Hepa	Superficie de Filtración (M²)	Medidas Filtros Hepa	Impulsión (M³/H)	Aspiración (M³/H)	Captación (M³/H)	Nº Luminarias	Lux	Puntos Aire Comprimido	Electricidad Monofásica	Agua Poable	Agua Purificada	Drenajes
217	SAS	4.0	3.0	12.0	/215= 20 /232= 10	1	144	1	0.34	610 x 610	600	0	0	1	> 300	0	0	0	0	0
218	Capsuladora 2	3.0	18.0	54.0	/219= -20 /220= -20	2	2402	2	0.64	915 x 610	1800	200	0	7	> 500	0	0	0	0	0
219	Vestuario	3.0	4.0	12.0	/218= 20 /232= 10	1	191	1	0.34	610 x 610	600	150	0	1	> 500	0	0	0	0	0
220	SAS	3.0	4.0	12.0	/218= 20 /232= 10	1	144	1	0.34	610 x 610	600	0	0	1	> 300	0	0	0	0	0
221	Paso 2	3.0	4.0	12.0	/232= 10 /187= 10	1	87	1	0.34	610 x 610	300	0	0	1	> 500	0	0	0	0	0
222	Mezcla	3.0	18.0	54.0	/223= -20 /224= -20	1	1102	1	0.64	915 x 610	900	200	400	2	> 500	0	0	0	0	0
223	Vestuario	3.0	4.0	12.0	/222= 20 /232= 10	0	191	1	0.34	610 x 610	600	150	0	1	> 500	0	0	0	0	0
224	SAS	3.0	4.0	12.0	/222= 20 /232= 10	0	144	1	0.34	610 x 610	600	0	0	0	> 300	0	0	0	0	0
225	Llenado Frascos	3.0	11.86	35.68	/226= -10 /227= -10	1	1258	0	0.64	915 x 610	900	200	0	3	> 500	0	1	0	0	0
226	Vestuario	3.0	3.8	11.3	/225= 10 /232= 10	1	261	1	0.34	610 x 610	600	150	0	0	> 500	0	0	0	0	0
227	SAS	3.0	5.85	17.65	/225= 10 /232= 10	1	223	1	0.34	610 x 610	600	0	0	1	> 300	0	0	0	0	0
228	Control en Proceso	3.0	8.41	25.23	/232= 0	1	600	1	0.34	610 x 610	600	0	0	3	> 500	0	1	0	0	0
229	Tableteado 6	3.0	11.79	35.37	/230= -20 /231= -20	1	806	1	0.64	915 x 610	900	200	600	3	> 500	0	1	0	0	0
230	SAS	3.0	2.9	8.7	/229= 20 /232= 10	1	144	1	0.34	610 x 610	600	0	0	1	> 300	0	0	0	0	0
231	Vestuario	3.0	2.95	8.85	/229= 20 /232= 10	1	47	1	0.64	610 x 610	900	150	0	1	> 500	0	0	0	0	0
232	Pasillo Sólidos BH	3.0	69.0	207.0	/210= -10 /221= -10	5	8927	4	0.83	1220 x 610	4800	0	0	12	> 300	0	2	0	0	0

Proyecto Airplan, 2009

1.4.1. Características de los materiales de construcción

1.4.1.1. Panel tecnipure resina poliestireno

Para los cerramientos se han instalado paneles TECNIPURE RESINA TE-23. Se trata de paneles sándwich autoportantes de formación simétrica fabricados a partir de un soporte rígido estable de poliestireno y dos placas macizas de resina fenólica sintética, termoestable y homogéneamente

reforzada con fibras de celulosa, entre las que se interpone un soporte interior de poliestireno. Esta conjunción proporciona unos elementos ligeros con cualidades mecánicas y aislantes de altas prestaciones.

El acabado en resina fenólica confiere al panel cualidades como son una alta resistencia al impacto y al rayado, buena estabilidad en el tiempo, resistencia a las condiciones ambientales y a los agentes de limpieza y desinfección y además un valor estético añadido. El tipo de soporte interior de poliestireno aporta al panel sándwich otras características específicas como son: poco peso, elevada rigidez y aislamiento térmico-acústico.

El espesor de las placas es de 3 mm, siendo el espesor total del panel de 52 mm. El color de los paneles es el F-5494 (Acquamarina).

El ensamblaje de los paneles se ha realizado mediante perfilera oclusiva de aluminio. La junta de unión entre paneles se ha realizado mediante mástil de poliuretano específicamente seleccionado para absorber las dilataciones y contracciones: dureza Shore A-45; alargamiento de rotura 450%; no se carga estáticamente; inhibidor de microorganismos.

1.4.1.2. Puertas

Las puertas instaladas son puertas TECNIPURE MODELO-R, con una hoja de 42 mm de espesor, construidas mediante un soporte rígido estable (poliestireno), laqueado con resina sintética termoestable de 3 mm de espesor

al igual que los paneles, con mirilla realizada con doble cristal de 5mm, con separador interior de acero lacado. Las puertas instaladas son de color F-2966 Opal. Los marcos instalados son de aluminio anodinado, de una sola pieza y no incorporan tornillería vista. Las bisagras utilizadas son regulables en altura.

1.4.1.3. Techo Continuo Visitable

Los techos se componen de paneles tipo sándwich, formado por dos chapas lisas de acero galvanizado y lacado de 0'6mm, en su interior formado por un soporte rígido estable de alta densidad (poliuretano). El espesor utilizado es de 75 mm.

Los paneles van provistos, en sus cuatro caras, con un sistema de ganchos de unión, que rigidizan el conjunto, y que una vez colgados de un forjado le dan a este techo el carácter de "visitable".

El sistema de unión se basa en el machihembrado del panel y unas cajas de unión, integradas en el mismo.

1.4.1.4. Ventanas

Se instalaron diversas ventanas, rectangulares con esquinas rectas, construidas con marco interior lacado blanco y doble cristal de 5mm de espesor, enrasado por ambas caras y material higroscópico para evitar condensaciones.

1.4.1.5. Uniones entre Paredes y Horizontales

Las uniones verticales entre paredes y las horizontales con suelos y techos se han realizado mediante perfiles de aluminio anodizado en forma de escocia con radio 50mm.

1.4.1.6. Sellado

Para el sellado de juntas de paneles de resina fenólica, juntas de perfiles de aluminio, pegado de perfiles de aluminio y como fijador general se ha utilizado sellador, SINTEX MES-35, monocomponente elastomérico, a base de polímero MS, de curado a temperatura ambiente en contacto con la humedad del aire.

Para el sellado de toda clase de juntas de panel metálico y de elementos de PVC se utilizaron selladores a base de caucho de silicona de reticulación neutra ORBASIL N-26.

1.4.1.7. Suelo

Para la realización de la mayor parte de los suelos se utilizó el pavimento Favorite de ARMSTRONG, revestimiento de vinilo con acabado de poliuretano sistema PUR-Eco, en color verde, ref. 726-31. Este pavimento dispone de una clasificación de comportamiento al fuego BFL-s1.

Previa instalación del pavimento se realizó una capa de imprimación Primer G (MAPEI), a base de resinas sintéticas en dispersión acuosa y una nivelación de las irregularidades mediante mortero autonivelante Ultraplan

(MAPEI). Se utilizaron también diversos tipos de adhesivos como el adhesivo de caucho sintético en disolución COLLAK R-7528 y el adhesivo en dispersión UZIN KE-2000-S, sin disolvente, a base de resinas sintéticas.

En aquellas salas que requerían clasificación ATEX se ha instalado un pavimento vinílico homogéneo conductor, modelo Toro y el TARKETT, con tratamiento de protección PUR, en color verde, ref. 115. Este pavimento dispone también de una clasificación de comportamiento al fuego BFL-s1.

Previa instalación del pavimento se ha realizado una capa de imprimación UZIN PE-260-L (RAYT), imprimación conductora en dispersión acuosa y una nivelación de las irregularidades mediante mortero autonivelante Ultraplan (MAPEI). Como adhesivo se ha utilizado UZIN KE-2000-SL (adhesivo electroconductor para revestimientos de PVC conductores).

1.5. Características del Sistema de Tratamiento de Aire Acondicionado de las Áreas de Baja Humedad

1.5.1. Descripción del Funcionamiento del Sistema de Aire Acondicionado de las Áreas de Baja Humedad

La preparación de aire (tratamiento y control de la filtración, temperatura, humedad absoluta y relativa) se procesa, inicialmente, a través de la UPA02 (unidad preparadora de aire) para optimizar el consumo energético. El aire se conduce a través de una primera etapa de filtración mediante un filtro de

impacto seguido de un filtro de bolsa clase G4. Posteriormente el aire se conduce a través de la sección de enfriamiento, donde se dispone de una batería de agua fría.

El aire tratado se distribuye a la UTA02 donde se somete, primeramente, a una etapa de filtración G4, antes de pasar por la sección de enfriamiento mediante otra batería de agua fría. A continuación el aire pasa por la sección motor-ventilador y, finalmente, es filtrado de nuevo, mediante un filtro rígido de clase F9. La UTA02 dispone también de dos secciones silenciadoras con el fin conseguir los niveles acústicos requeridos por el cliente, la primera ubicada después del filtro G4 y la segunda después del filtro F9.

En la tubería de retorno de las baterías de agua de la UPA02 y la UTA02 se dispone de una válvula de equilibrado tipo TA y de una válvula de tres vías, con actuador eléctrico proporcional, con el fin de regular el caudal de agua necesario en cada momento en función de las necesidades de refrigeración.

Antes de la entrada del aire en la UTA02 se dispone de un deshumidificador Munters con by-pass, de modo que, en función de los parámetros del aire en la salida de la UPA02, éste se puede someter a un proceso de deshumidificación.

El aire tratado es transportado mediante una red compuesta por conductos rectangulares y circulares. El dimensionamiento de la red está

optimizado para llevar el volumen de aire con una velocidad y presión adecuadas a los diferentes puntos de inyección. Los conductos están contruidos en acero galvanizado y debidamente aislados con aislamiento de 10mm de espesor. El sistema de suportación de las redes de conductos ha sido realizado con material de acero galvanizado mediante carriles de montaje, varillas y accesorios.

El tramo de impulsión desde el colector o ramal hasta el plenum del punto de difusión de aire en las salas se ha realizado con conducto flexible aislado y la inyección y difusión de aire en las salas se ha realizado mediante filtros terminales HEPA con clasificación H14.

En el caso de las salas 200 y 203, el aire es enfriado de nuevo antes de su inyección, mediante su paso por una batería de agua fría. El retorno del aire se realizó mediante columnas situadas en los cuartos tratados (donde se requiere un mayor control de la temperatura y la humedad debido a la generación de nubes de polvo de producto); el aire se recoge en el plenum, situado encima del cielo raso, y éste se conecta a la red de retorno de aire. Cada punto dispone de una reja de extracción situada en la parte inferior de la columna, fabricada en acero inoxidable. En cada tramo de retorno se dispone de una compuerta utilizada para regular el volumen de aire saliente.

El aire se conduce de nuevo a la UTA02 mediante una red de conductos rectangulares y circulares con las mismas características que la red de impulsión.

1.5.2. Especificaciones Técnicas del Sistema de Aire Acondicionado de Baja Humedad

En la tabla III se muestran las especificaciones técnicas de equipos del sistema de acondicionamiento de aire.

Tabla III. Especificaciones de Equipos del Sistema de Acondicionamiento de aire

Unidad	Marca	Modelo	Volumen aire (m³/h)	Cantidad
Unidad de Preparación de Aire UPA02	WOLF	KG TOP 96	5.616 m ³ /h	01
Unidad de Tratamiento de Aire UTA02	WOLF	KG TOP 380	29.100 m ³ /h	01
Deshumidificador DE02	MUNTERS	MX5000	5.000 m ³ /h	01
Baterías de Agua Fría BF200 y BF203	WOLF	KG TOP 21	1.200 m ³ /h	02

Proyecto Airplan, 2009

En la tabla IV se muestran las especificaciones técnicas de la red de conductos de transporte de aire.

Tabla IV. Especificaciones de la red de conductos de transporte de aire

Tipo	Marca	Forma	Tipo de Material	Medio de Soporte de la red	Cantidad
Red de conductos de Aire Exterior	AirPlan	Rectangulares y/o circulares	Acero galvanizado aislada con espuma de caucho elastomérica de 20 mm de espesor	Base de carril de montaje y varilla roscada	01
Red de conductos de Impulsión	AirPlan	Rectangulares y/o circulares	Acero galvanizado aislada con espuma de caucho elastomérica de 10 mm de espesor	Base de carril de montaje y varilla roscada	01
Red de conductos de Retorno	AirPlan	Rectangulares y/o circulares	Acero galvanizado aislada con espuma de caucho elastomérica de 10 mm de espesor	Base de carril de montaje y varilla roscada	01

Proyecto Airplan, 2009

El sistema de inyección y difusión de aire consta de Filtros HEPA, diseñados para su utilización en Salas Limpias tanto para régimen de flujo laminar como para flujo turbulento. Las características técnicas de estos filtros se muestran en la tabla V.

Tabla V. Inyección y difusión de aire

Tipo	Marco	Junta	Media	Separador	Sellado	Rejilla	Eficacia DOP	Temperatura
Panel filtrante HEPA	Perfil de aluminio extruido y anodizado	Poliuretano expandido semicircular continua	Poliuretano expandido semicircular continua	Cordones hot-melt	Poliuretano	Rejilla a ambos lados en acero dulce pintado	H14 \geq 99,999%	70°C máximo en servicio continuo

Proyecto Airplan, 2009

En la tabla VI, se describen los elementos para la regulación del aire, la ubicación, la marca y el modelo.

Tabla VI. Elementos de campo para la regulación del aire que ingresa a las áreas de baja humedad

Descripción del elemento	Ubicación	Marca	Modelo
Detector Colmatación Filtro G4	UPA02	SIEMENS	QBM81-5
Detector Estado Ventilador	UTA02	SIEMENS	QBM81-5
Detector Colmatación Filtro G4	UTA02	SIEMENS	QBM81-5
Detector Colmatación Filtro F9	UTA02	SIEMENS	QBM81-5
Detector Colmatación Filtro H14	UTA02	SIEMENS	QBM81-5
Medidor de Temperatura y Humedad (conducto)	UTA02	SIEMENS	QFM2160
Medidor de Temperatura (conducto)	UPA02	SIEMENS	QAM2112.040
Medidor de Temperatura (conducto)	Sala 200	SIEMENS	QAM2112.040
Medidor de Temperatura (conducto)	Sala 203	SIEMENS	QAM2112.040
Medidor de Temperatura y Humedad Exterior	Exterior	SIEMENS	QFA3160+AQF310
Actuador Válvula Agua Fría	UPA02	SIEMENS	SKD62
Cuerpo Válvula 3 vías Agua Fría	UPA02	SIEMENS	VXF31.50
Actuador Válvula Agua Fría	UTA02	SIEMENS	SQS 65
Cuerpo Válvula 3 vías Agua Fría	UTA02	SIEMENS	VXG44.40-25
Válvula de Equilibrado	UTA01A	TA	STAD-65
Actuador Válvula Agua Fría	BF200	SIEMENS	SQS 65
Cuerpo Válvula 3 vías Agua Fría	BF200	SIEMENS	VXG44.15-1
Actuador Válvula Agua Fría	BF203	SIEMENS	SQS 65
Válvula de Equilibrado	BF203	TA	STAD-20
Actuador Válvula Vapor	DE02	SIEMENS	SKB62
Cuerpo Válvula 3 vías Vapor	DE02	SIEMENS	VVF52.15
Variador Frecuencia	UTA02	ABB	ACH550-01-031A
Indicadores de Presión Diferencial salas	Salas	DWYER	Magnehelic 2000

Proyecto Airplan, 2009

1.6. Buenas Prácticas de Validación BPV

Según la norma ISPE: 2001

Las buenas prácticas de validación (BPV) se definen como el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí destinadas a garantizar de forma documental que un proceso produce consistentemente un producto o resultado dentro de especificaciones previamente establecidas. Teniendo como base la definición de las buenas prácticas de fabricación, las BPV constituyen uno de los aspectos más críticos para demostrar: la reproducibilidad de los procesos dentro de especificaciones.

Las Buenas Prácticas de Validación involucran:

- Evaluación del impacto
- Raciocinio para la validación
- Participación de la unidad de calidad
- Revisión detallada de la documentación
- Participación del usuario final
- Concepto del peor de los casos
- Pruebas y verificaciones adicionales
- Enfoque en productos

Las BPV toman como base los criterios e información proporcionados por las buenas prácticas de ingeniería (BPI). Dentro de las cuales está incluido el término commissioning, el cual se encuentra íntimamente relacionado con la calificación y la validación.

Hoy en día prácticamente todas las regulaciones incluyen la validación como algo obligatorio. En países del primer mundo llevan años trabajando en esta materia. En Latinoamérica, esto es más reciente, incluso hay países que apenas están comenzando a desarrollar trabajos de validación, dado que los entes regulatorios en los comienzos de la validación solo mencionaban “que se debía cumplir” pero no definían la forma de hacerlo, dejando a cada empresa la libertad de “como demostrar su cumplimiento”. Esto generó una falta de homogeneidad en los criterios de su aplicación.

Considerando lo anterior, las BPM han evolucionado en materia de las BPV, tomando en consideración ciertos requisitos de las buenas prácticas de ingeniería (BPI).

A raíz de la importancia de las BPI, el commissioning que había pasado desapercibido, toma fuerza, y está presente con mayor relevancia desde hace 10 años a nivel internacional. El Informe 40 de la OMS por primera vez menciona el término “commissioning”, el cual es un proceso sistemático para asegurarse que los sistemas de la planta “áreas, sistemas y equipos” están diseñados, instalados, verificados funcionalmente y son capaces de ser operados y mantenidos de acuerdo a las necesidades operacionales del cliente/usuarios. Entre los alcances y estrategias del commissioning están los siguientes:

- Aumenta las probabilidades de que un proyecto logre alcanzar las expectativas del cliente

- Aumenta las probabilidades de una validación exitosa
- Disminuye las probabilidades de reclamos legales, por gastos de operación y reparación.

1.7. Plan Maestro de validación (PMV)

De acuerdo a la ISPE: 2001, el plan maestro de validación es el documento que establece la filosofía y estrategia a utilizar por cada empresa para realizar todas las actividades involucradas en la validación. En el se plasma la filosofía y sentido hacia la validación, cuáles son sus objetivos y como se pretende alcanzarlos. Por tanto, una empresa no comenzará una actividad sin antes haber planeado como realizarla y sobretodo, sin que le haya quedado claro con que elementos se cuenta para hacerlo. El PMV refleja el análisis que la empresa ha hecho de sí misma, respecto al cumplimiento del compromiso de las actividades involucradas. Incluye, desde luego, un cronograma en el cual la empresa indica las actividades y los recursos para alcanzar sus objetivos.

El PMV es un documento útil para auditar el proceso de validación, que además ayuda a tener una mejor visión de la empresa, asimismo apoya a las unidades técnicas a tener un mejor enfoque de sus recursos y reducción de costos.

La figura 1 muestra los aspectos claves, del proceso productivo de la industria farmacéutica, y sujetos a las actividades de validación.

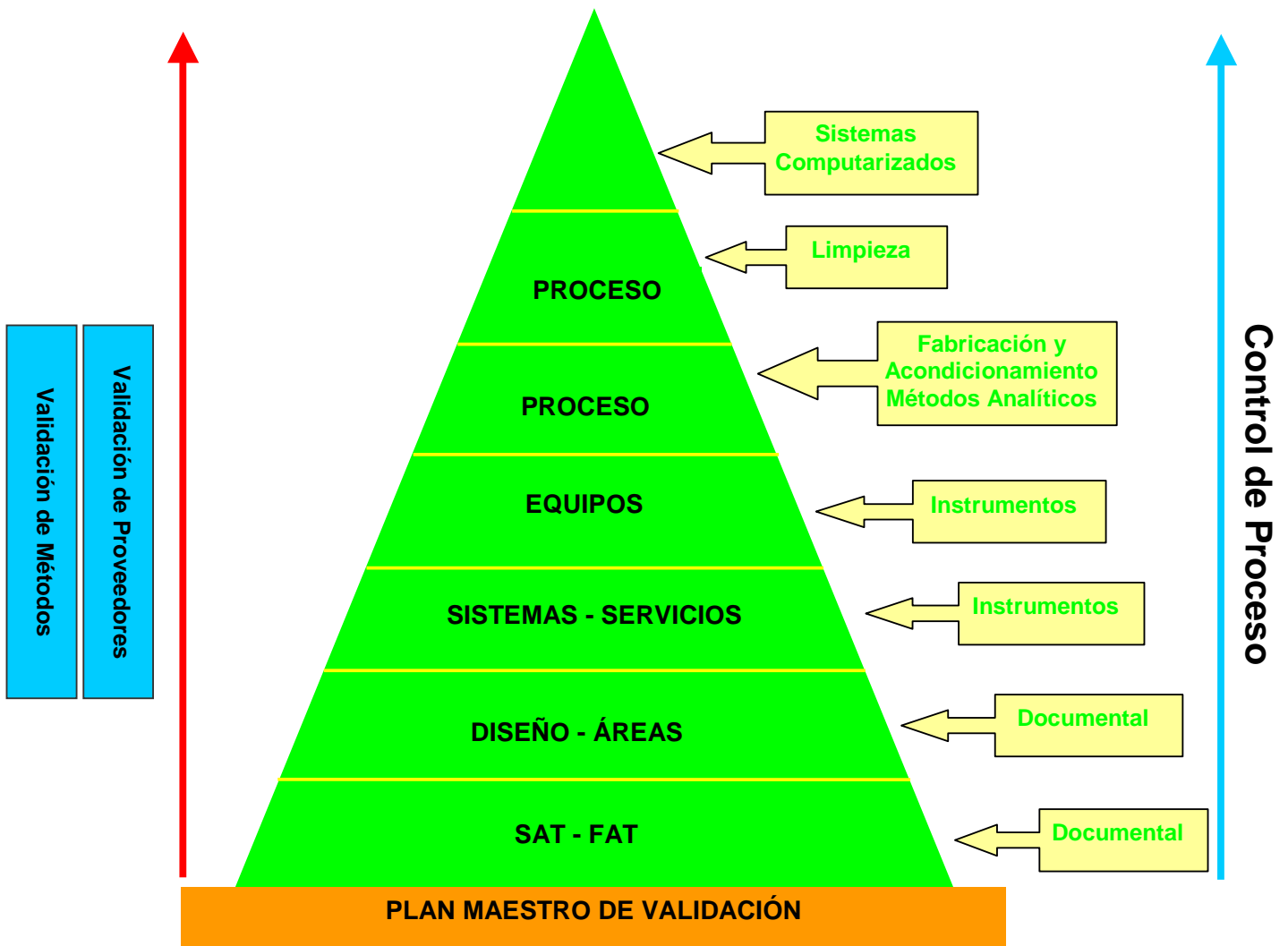


Figura 1. Pirámide de la Validación (Memoria curso Terra farma,2012)

1.7.1. Tipos de Planes Maestro de Validación

- **PMV general o integrado**

Es un PMV que considera en un solo documento el planteamiento y estrategia de todas las actividades involucradas en la validación.

- **PMV por unidad de fabricación o producto**

Es un PMV que considera en un documento solamente el planteamiento y estrategia de las actividades involucradas en la validación relacionadas con una unidad de fabricación o producto en particular.

- **PMV por especialidad**

Es un PMV que considera en un documento solamente el planteamiento y estrategia de las actividades involucradas en la validación relacionada con una unidad de trabajo en particular por ejemplo: procesos de limpieza, sistemas computarizados, proveedores, entre otros.

- **PMV por fases o etapas**

Es un PMV que considera en un documento solamente el planteamiento y estrategia de las actividades involucradas en la validación relacionadas con una etapa o fase en particular, tales como: pesado, mezclado, acondicionamiento, entre otros.

- **PMV por planta o área**

Es un PMV que considera en un documento solamente el planteamiento y estrategia de las actividades involucradas en la validación relacionada con una planta o área en particular: planta de sólidos, área de betalactámicos, planta de productos estériles, entre otros.

1.8. Calificación de Sistemas de Aire Acondicionado

El término calificación normalmente se usa aplicado en las instalaciones, equipos, sistemas, proveedores y personal, mientras que el término de validación se aplica a los procesos y métodos. En este sentido, la calificación es parte de la validación (ISPE, 2001).

Para la planificación y ejecución de las actividades de calificación, es necesario cumplir los siguientes aspectos:

1.8.1. Clasificación por Impacto

De acuerdo a la ISPE, 2001, las Buenas Prácticas de Ingeniería hacen contribuciones significativas para el cumplimiento regulatorio de la industria farmacéutica. Cada empresa tendrá que clasificar sus entidades a evaluar de acuerdo a su impacto en el producto, proceso, ambiente y personal.

Dentro de estas clasificaciones, se incluyen:

- **Sistemas de impacto directo:** Sistemas que se espera que tengan un impacto directo en la calidad del producto. Son diseñados y comisionados de acuerdo a las BPI y además evaluados a través de la clasificación por impacto los procesos tradicionales de calificación.

En algunos casos, estos sistemas, dependerán de los sistemas de “impacto indirecto” para su operación adecuada.

- **Sistemas de impacto indirecto:** Sistemas que se espera que no tengan un impacto directo en la calidad del producto. Son diseñados y comisionados de acuerdo a las BPI solamente.
- **Sistemas de no impacto o sin impacto:** Sistemas que se espera que no tengan un impacto directo ni indirecto en la calidad del producto. Son diseñados y comisionados de acuerdo a las BPI solamente.

La figura 2 muestra los diferentes sistemas de clasificación de acuerdo al impacto en la calidad del producto.

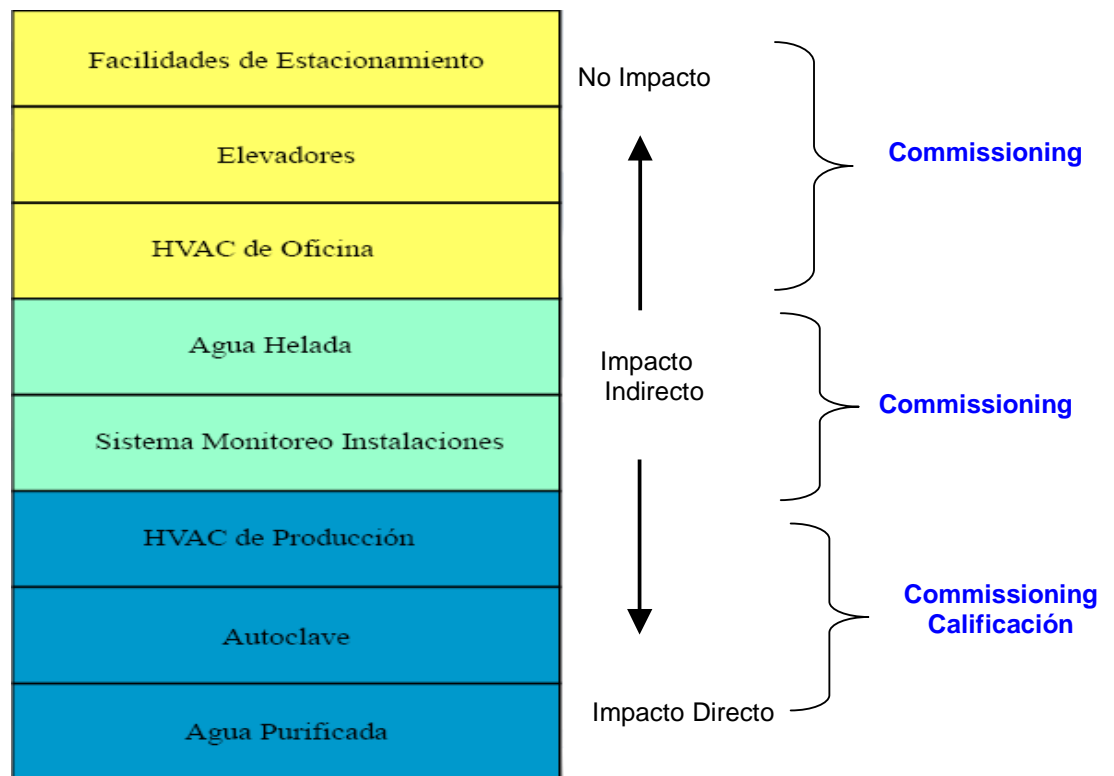


Figura 2. Niveles de Evaluación de Impacto (Memoria curso Terra farma, 2012)

La figura 3 muestra el esquema a seguir sugerido para la evaluación del impacto en sistema de clasificación.

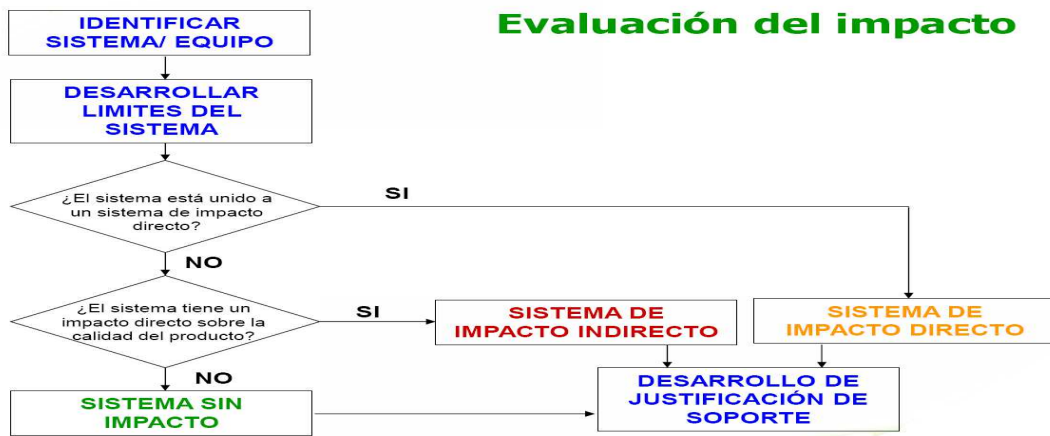


Figura 3. Evaluación de Impacto (Memoria curso Terra farma,2012)

La figura 4 muestra el esquema sugerido para la calificación de sistemas de impacto directo, de acuerdo a la contribución de las buenas prácticas de ingeniería a las buenas prácticas de manufactura.

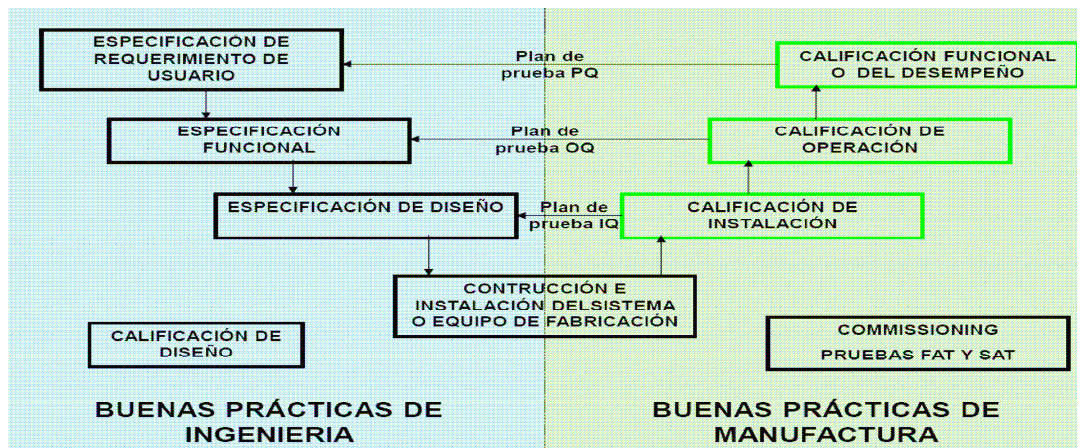


Figura 4. Esquema del proceso de Calificación para Sistemas de Impacto Directo (Memoria curso Terra farma,2012)

1.8.2. Principios de la Calificación

- El propósito de la calificación de sistemas de impacto directo es asegurar que estos han sido propiamente diseñados, instalados y probados de acuerdo a criterios de aceptación pre-determinados.
- Los criterios de aceptación deben ser desarrollados con base en la evaluación de las características de instalación y operación y parámetros de impacto potencial a la calidad del producto.
- Las prácticas de calificación se ven mejoradas y se construyen sobre la contribución de las Buenas Prácticas de Ingeniería.
- Una revisión estructurada del diseño de instalaciones, sistemas y equipos, es considerada un camino inteligente para preparar las actividades de calificación de instalación y operación.
- A través de una inspección rigurosa y estructurada de las especificaciones de diseño en una etapa temprana se pueden revelar los problemas del diseño antes de que sean detectados en la etapa de calificación de instalación, operación y desempeño, donde el remedio puede involucrar retrasos y costos excesivos.

1.8.3. Análisis de Riesgo

Las normas de correcta fabricación de la unión europea (EU-GMP) Anexo 15, 2001, establece que los fabricantes deben identificar las tareas de calificación que son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones en particular. Deberá validarse todo cambio significativo en las instalaciones, equipos y procesos que pueda influir en la calidad del producto. En consecuencia deberá emplearse un enfoque de evaluación del riesgo para determinar el ámbito y la amplitud de la validación.

El análisis de riesgos y puntos críticos de control “HACCP”, es una herramienta para evaluar los riesgos y establecer, un control sistemático que focaliza la prevención de los errores o desviaciones, mejor que en las acciones basadas en la corrección de las desviaciones.

El análisis del riesgo HACCP, es un modelo de calidad complementario de las buenas prácticas de manufactura, que en su aplicación asegura el control de los riesgos más significativos en la producción y cadena de suministros en la calidad de la industria farmacéutica. Respecto a su relación con la validación, se define como la formalización del estudio y evaluación de los puntos que pueden ser críticos en un proceso, máquina, sistema informático, etc, y en el análisis de las desviaciones correctivas y actividades a realizar para cumplir con las especificaciones del producto. Adicionalmente, es un sistema más científico y sistemático que la validación, que ayuda a identificar los puntos en los que

ésta debe concentrarse, sin embargo, estos dos temas son diferentes y no deben confundirse.

1.8.3.1. Aplicación del HACCP en la Industria Farmacéutica

- Evaluación de los riesgos que comprometan la salud de los operarios.
- Evaluación de los riesgos de contaminación ambiental directamente relacionados con el proceso.
- Identificación de peligros específicos y establecimiento de medidas para su control.
- Protección ambiental y seguridad laboral.

La gestión de los riesgos es un proceso sistemático que consiste en valorar, controlar, comunicar y revisar los riesgos que pueden afectar la calidad de un medicamento durante toda su vida útil.

De acuerdo a ICH Q9, en la proximidad de la validación se debe aplicar la herramienta de evaluación de riesgos, mediante la cual, para cada parámetro a evaluar se valora el riesgo asociado de un eventual fallo o pérdida de control así como su criticidad.

1.8.3. 2. Evaluación del riesgo para un Sistema de Tratamiento de Aire

Mediante la herramienta de evaluación de riesgo según la guía ICH Q9, mediante la cual cada parámetro a evaluar, se valora el riesgo asociado a un eventual fallo o pérdida de control de acuerdo a su criticidad.

La figura 5 es un ejemplo de la evaluación de riesgo aplicando la guía ICH Q9:

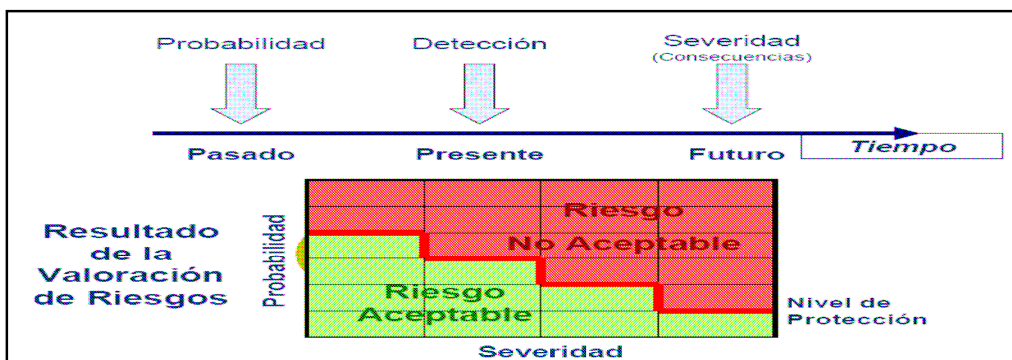


Figura 5. Resultado de la valoración del riesgo (Salazar,2004)

- Probabilidad que ocurra esta pérdida de control o fallo.
- Detectabilidad de la misma (medios disponibles para detectarla).
- Severidad (gravedad de los efectos del fallo, respecto a la calidad, eficacia, estabilidad o seguridad del producto).

Según esto, se evalúa cada riesgo con uno de estos tres niveles:

- Bajo: Riesgo controlable con los medios habituales disponibles, poco probable y de nula severidad.
- Medio: Riesgo de detección no directa, probabilidad relativa o severidad moderada.
- Alto: Riesgo significativo por su difícil detección, alta probabilidad o severidad considerable.

1.8.4. Aspectos de la Calificación del Desempeño - Performance (PQ)

La calificación de desempeño o performance (PQ) por sus siglas en inglés, es la etapa de la calificación que se enfoca en la verificación de las áreas de fabricación, mediante la realización de diversas pruebas de monitoreo ambiental.

La calificación de áreas consiste en demostrar que los ambientes de fabricación de formas farmacéuticas sólidas de baja humedad en condiciones de reposo (at rest), se desempeñan de acuerdo a especificaciones de los procesos y productos específicos, y permiten obtener productos de calidad, con un riesgo controlado de sufrir contaminación cruzada, por tal razón se realizó la calificación de desempeño para asegurar que no hay riesgos para el producto durante las actividades de fabricación y acondicionamiento.

No existe una metodología propuesta en las normativas regulatorias respecto al tema de calificación de ambientes farmacéuticos, sin embargo de acuerdo a las experiencias previas y basado en las buenas practicas de fabricación, se puede describir una serie de aspectos necesarios para realizar de manera adecuada y confiable actividades de calificación de áreas:

- Calibrar los instrumentos de medición y control.
- Aplicar los procedimientos de muestreo y el plan de control preventivo.
- Realizar el control microbiológico- ambiental.

- Controlar las áreas limpias: Integridad de filtros absolutos, velocidad de impulsión de aire, número de cambios por hora, contaje de partículas, temperatura, humedad relativa, presión diferencial, direccionalidad y visualización del flujo de Aire.
 - Aplicar y documentar los procedimientos de sanitización y limpieza.

1.8.5. Pruebas para la Calificación de Desempeño de las Áreas de Baja Humedad

Para la realización de las pruebas para demostrar las condiciones ambientales constantes de los ambientes farmacéuticos, es necesario que se cumpla lo siguiente aspectos:

- Pruebas físicas y microbiológicas de acuerdo a un plan definido.
- Evaluación de los parámetros críticos para determinar la calidad de las condiciones ambientales
- Establecimiento de los niveles microbiológicos de alerta y de acción.
- Demostración de la consistencia con las especificaciones requeridas para la producción.

1.8.6. Documentación a verificar antes de las actividades de calificación del desempeño

- Programa de calibración.
- Procedimientos para tareas específicas.
- Control de reparaciones aprobadas.
- Programas de muestreo.
- Control de cambios.
- No conformidades.

1.9. Determinación de las Pruebas Físicas Requeridas en la Calificación en las Áreas Limpias

Las áreas limpias se diseñan y construyen con la finalidad de reducir al mínimo la contaminación ambiental, con el fin de garantizar la ausencia de contaminación cruzada durante los procesos productivos. Para lograr este objetivo, el aire que entra al área debe ser filtrado a través de filtros HEPA de la especificación requerida, de manera de mantener el nivel de partículas viables y no viables dentro de los límites establecidos durante la calificación.

Los sistemas de calentamiento, ventilación y aire acondicionado (HVAC, por sus siglas en inglés) tienen un papel importante garantizando la fabricación de productos farmacéuticos de calidad. Un sistema HVAC bien diseñado, puede además ofrecer condiciones confortables de trabajo para los operadores. La figura 6 muestra los tres aspectos principales que deben cumplir los sistemas HVAC son: La protección del producto, protección personal y protección ambiental (Informe 40 OMS,2006).



Figura 6. Ambiente de Buenas Prácticas de Fabricación (Informe 40 OMS,2006)

Para verificar las especificaciones de diseño, construcción, y el funcionamiento adecuado del sistema de control ambiental de un área limpia, se deben realizar una serie de determinaciones físicas y microbiológicas.

Según Clavel L “y col”,2000.

Las determinaciones físicas requeridas en cada área dependen del tipo de flujo de aire presente en la misma y de sus condiciones de operación. El flujo de aire puede ser:

- Flujo unidireccional (Laminar): Área donde el aire hace un solo paso, en líneas paralelas, con un mínimo de turbulencia. Estas áreas tienen más del 80% de cobertura con filtros HEPA en el techo (en áreas con flujo vertical) o en una pared (en áreas con flujo horizontal).
- Flujo no unidireccional (Convencional, turbulento): Área en la cual el aire filtrado pasa a través de la zona de trabajo, con una velocidad no uniforme, de manera que se producen turbulencias. Los patrones de aire no son uniformes dentro del área.
- Flujo mixto: Área que tiene zonas con el flujo unidireccional y no unidireccional.

Las condiciones de operación bajo las cuales se realizan las pruebas, pueden ser:

- Planta física o área construida (as built): Un área completa y lista para ser operada, con todos los servicios en funcionamiento, pero sin el equipo ni el personal.
- Área en condiciones estáticas o sin actividad (at rest): Un área con todos los servicios en funcionamiento, con el equipo instalado (en funcionamiento o no), pero sin el personal.
- Área en condiciones operativas o en actividad (operational): Un área durante su funcionamiento normal, con todos los servicios operando y con el apoyo y el personal presente, realizando sus labores normales.

Las áreas limpias se pueden calificar en cualquiera de estas tres condiciones especificadas en la figura 7.

Culminadas todas estas etapas, la calificación permite demostrar que el área cumple con las especificaciones de diseño y operación.

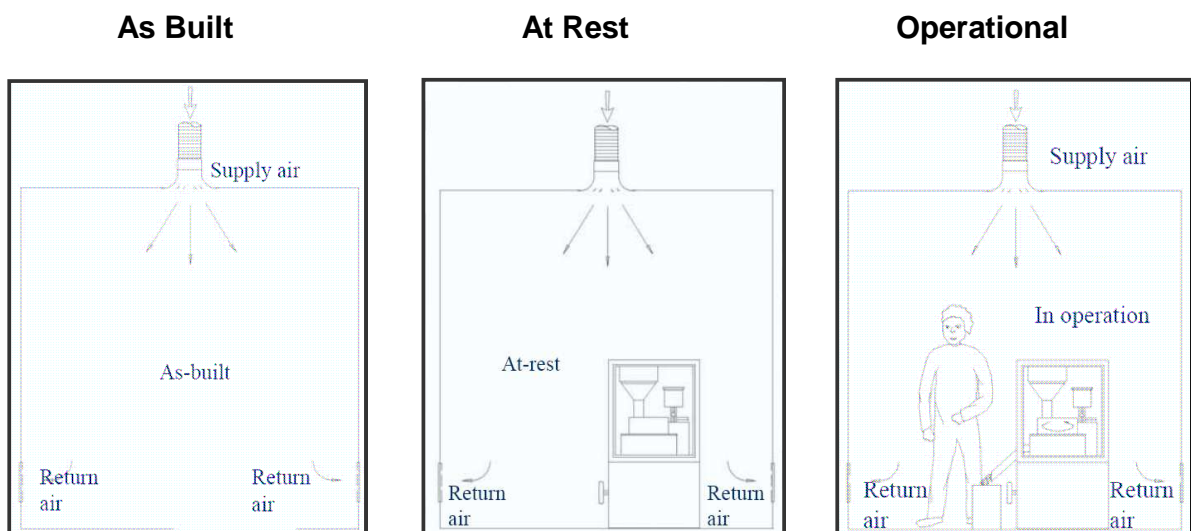


Figura 7. Condiciones de Operación de las Áreas (Salazar,2004)

La calificación en condiciones estáticas (at rest) se realiza luego de la instalación o modificación de los equipos. En esta fase se determina la influencia de los equipos sobre los parámetros del área, por ejemplo, la emisión de partículas y calor, el paralelismo del flujo de aire, la presión; de manera de hacer los ajustes necesarios en el suministro de aire para lograr un funcionamiento adecuado.

Se debe diseñar un plan de muestreo que permita determinar los parámetros físicos, de manera continua o intermitente, y asegurar que el área funciona adecuadamente. Se deben definir las pruebas requeridas, los equipos a utilizar, la frecuencia y los sitios de toma de muestra, el tamaño de las mismas, el reporte de los resultados, etc.

Aunque los requerimientos para las áreas limpias son muy exigentes, los procedimientos para la realización de las diferentes pruebas no se describen detalladamente en los documentos oficiales nacionales ni internacionales debido a las diferencias existentes entre los tipos de productos y procesos a desarrollar en cada planta de producción de medicamentos. Sin embargo, algunos textos internacionales mencionan métodos y límites de aceptación; ej. El comité ISO 209 (Cleanrooms and associated controlled environments) publicó la ISO 14644-2 Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with; ISO 14644-1, la cual señala las pruebas requeridas para cumplir con lo establecido en la ISO 14644-1. A su vez el comité ISO

publicó la norma 14644-3: Metrology and test methods, en donde se describen los métodos para evaluar las áreas limpias.

Una vez completada la construcción de una sala limpia, se llevan a cabo una serie de ensayos para determinar que satisface las especificaciones de funcionamiento (incluida su clasificación). De igual manera obtenida su conformidad se llevan a cabo controles rutinarios de funcionamiento (monitoreo).

La norma ISO 14644-2, indica los procedimientos a seguir para la calificación y monitoreo de las salas limpias en general. Además, para las salas limpias farmacéuticas, las GMP (en Europa) y la farmacopea USP25 (en USA) proporcionan orientación para su monitoreo desde el punto de vista microbiológico.

Esta norma únicamente establece como determinante y obligatorio el conteo de partículas en el aire, ya que de su concentración depende la clasificación de la sala limpia. Los restantes ensayos a efectuar, deben definirse de mutuo acuerdo entre el cliente y el proveedor, los cuales se describen en la segunda parte de esta norma, siendo los más relevantes los siguientes:

- **Ensayos normativos:** A su vez pueden ser de conformidad (Contaje de partículas para demostrar el cumplimiento continuo de los requisitos de la clase) y adicionales (ya que se determinan por acuerdo entre el proveedor y el cliente).

- **Ensayos opcionales o informativos:** También definidos por acuerdo entre el proveedor y el cliente.

En la tabla VII, se muestran los ensayos requeridos por la ISO 14644-2, para demostrar el nivel de limpieza de ambientes.

Tabla VII. Pruebas a realizar para demostrar que un área limpia cumple con el nivel de limpieza requerido de acuerdo a ISO 14644-2

Internacional: Norma ISO 14644-2: Ensayo de calificación de una sala limpia			
Ensayo de Conformidad: Se realiza con la sala operativa o en reposo, según se haya definido.			
Prueba	Periodicidad (Intervalo máximo de tiempo entre ensayo)		Procedimiento
Contaje de partículas	Para las clases ISO desde 1 a 5	6 meses*	ISO 14644-1 Anexo B
	Para las clases ISO desde 6 a 9	12 meses*	
Ensayos adicionales Se efectúan con la sala operativa o en reposo, según se haya definido. Los ensayos se determinarán por acuerdo entre el suministrador y el cliente, de entre los siguientes:			
Prueba	Periodicidad (Intervalo máximo de tiempo entre ensayo)		Procedimiento
Velocidad del aire	Para todas las clases ISO desde 1 a 9	12 meses*	ISO 14644-3 Anexo B-4
Caudal del aire			ISO 14644-3 Anexo B-4
Presión diferencial**			ISO 14644-3 Anexo B-5
Ensayos Opcionales Se efectúan con la sala operativa o en reposo, según se haya definido. Los ensayos se determinarán por acuerdo entre el suministrador y el cliente, de entre los siguientes:			
Prueba	Periodicidad (Intervalo máximo de tiempo entre ensayo)		Procedimiento
Integridad en los filtros	Para todas las clases ISO desde 1 a 9	24 meses	ISO 14644-3 Anexo B-6
Visualización del flujo de aire			ISO 14644-3 Anexo B-7
Recuperación			ISO 14644-3 Anexo B-13
Fuga contenida***			ISO 14644-3 Anexo B-14
Notas: * Si la instalación dispone de un sistema de control continuo o frecuente de la concentración de partículas en el aire y de la presión diferencial, el intervalo puede ser ampliado, siempre y cuando los resultados sean correctos. ** Únicamente en Salas limpias totalmente cerradas. *** La prueba de fuga contenida se efectúa entre locales adyacentes cuando el diferencial de presión es inferior a 30 Pa.			

1.9.1 Contaje de Partículas

Según Salazar R,2004

Conseguir el número de partículas adecuado es al final el objetivo para tomar las precauciones y que da sentido a todos los demás parámetros. Es un parámetro que interesa mantener lo más bajo posible pues además de las partículas no viables, estas llevan asociadas partículas viables, microorganismos que se deben tratar de mantener siempre bajo control. En general, el requisito más difícil de conseguir es una calidad de limpieza del ambiente interno, la cual viene determinada por:

- **Cantidad de contaminación liberada en la sala** (Origen de la contaminación):
 - Las personas son la principal fuente de contaminación en las zonas clasificadas, de ahí que la efectividad de la vestimenta sea muy importante, pues tendrá relación directa con la contaminación dispersada por las personas que se hallan en la sala. También el tipo de vestimenta tendrá influencia en la carga de refrigeración, pues cuanto más eficaz sea la vestimenta para prevenir la dispersión de las partículas generadas, menor será el intercambio de aire a través de los tejidos. Por tanto el personal tendrá más calor y precisará temperaturas más bajas para su confort.
 - El equipo del proceso también puede ser una fuente considerable de contaminación por partículas. La prevención

mediante la eliminación de partículas en su fuente deber ser el primer objetivo, antes que permitir su eliminación una vez dentro de la sala limpia.

- Cantidad y el método de suministro de aire a la sala (ventilación convencional/ turbulenta o flujo unidireccional, o una combinación de ambas): Las opciones aceptadas para ventilar las salas limpias y eliminar la contaminación indeseable son los sistemas de flujo unidireccional o flujo turbulento con unidades de flujo laminar para proteger las áreas donde el producto está expuesto. El empleo de filtros permite conseguir una adecuada calidad de aire con niveles de partículas. En función de la clasificación, se utilizan filtros absolutos HEPA o ULPA.

Principales parámetros de los filtros

Se denominan así, las características técnicas de los filtros las cuales son utilizadas para poder comparar unos con otros y saber cuál será su comportamiento en unas determinadas situaciones.

Son valores dados por el fabricante como resumen de las pruebas de laboratorios, generalmente son tres principales parámetros indicados:

- Eficacia: Es la capacidad del filtro para retener el polvo. Se expresa en porcentaje (%) y aumenta en

medida que el filtro se va colmatando, ya que las partículas retenidas hacen el filtro.

- **Perdida de carga:** Es la resistencia que opone el filtro al paso del aire a través de él. Se expresa en Pascales (Pa) o en milímetros de columna de agua (mm c.a) ($10 \text{ Pa} = 1 \text{ mm c.a}$) y va aumentando a medida que el filtro se va cargando de polvo y oponiendo más resistencia al paso del aire. Normalmente se dan dos valores pérdida de carga inicial, cuando el filtro está limpio y pérdida de carga final, cuando el filtro está colmatado.
 - **Capacidad de acumulación:** Es la cantidad de polvo que es capaz de retener el filtro, a lo largo de su vida. Se expresa en gramos. La capacidad de retención de polvo, dada para la pérdida de carga final, condiciona la longevidad del filtro, la frecuencia de los cambios de estos.
- **Cantidad de contaminación que entra a la sala procedente de áreas adyacentes:**
 - Son especialmente convenientes los SAS (esclusas) o zonas de paso de una clasificación clase 8 o 7 a otra clase 6 y en los accesos a vestuarios, son eficaces siempre, mientras se conserven limpios.

1.9.2. Determinación de la velocidad de impulsión de aire/ Caudal de impulsión

La velocidad del flujo de aire es determinante en la obtención de un flujo uniforme en áreas de flujo unidireccional, aunque también es importante la disposición de los equipos dentro del área. La determinación se realiza con el fin de comprobar que éste se distribuye de manera uniforme a través del área y que es realmente efectivo en eliminar los contaminantes presentes en la misma (Clavel L "y col",2000).

La velocidad del aire se puede especificar de dos maneras:

- Velocidad promedio, expresada en m/seg (o pies/min).
- Cambios de aire por hora.

Se asume el criterio indicado en la norma Food and Drug Administration (FDA) establecido en Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, que recomienda 90 pies/min (0,45 m/seg) \pm 20% para salas críticas.

1.9.3. Determinación del Número de cambios por hora

Según el informe 40 OMS, 2006

El número de cambios representa las veces que el volumen total de aire de una sala es reemplazado en una hora, debe ser determinado por el fabricante y el diseñador, tomando en cuenta las variables de los parámetros críticos. De manera principal, el número de cambios de aire se debe establecer al nivel de que se logre la clasificación de sala limpia requeridos.

El número de cambios de aire normalmente se determina bajo las siguientes consideraciones:

- Nivel de protección requerido.
- Tipo de filtro y calidad del aire suministrado.
- Partículas generadas por los procesos de manufactura.
- Partículas generadas por los operadores.
- Configuración de la sala, suministro de aire y ubicación de los extractores.
- Cantidad de aire requerido para lograr el efecto de contención.
- Cantidad de aire requerido para afrontar la carga caliente del área.
- Cantidad de aire necesario para mantener la presión requerida de la sala.

En la tabla VIII, se muestran los rangos mínimos requeridos por la ISO 14644-2, para los cambios de aire por hora en un ambiente farmacéutico.

Tabla VIII. Número mínimo de Cambios de aire por hora

CLASE	NÚMERO MÍNIMO DE CAMBIOS DE AIRE POR HORA
ISO Clase 5	No aplica
ISO Clase 6	La norma ISO 14644-4 recomienda como valores referenciales entre 70– 160 cambios
ISO Clase 7	La norma ISO 14644-4 recomienda como valores referenciales entre 30 – 70 cambios
ISO Clase 8	La norma ISO 14644-4 recomienda como valores referenciales entre 10 – 20 cambios

ISO 14644-4:2001

1.9.4. Determinación de la Presión Diferencial

Según el informe 40 OMS, 2006, considera que las presiones diferenciales son unos de los parámetros más críticos para evitar la contaminación de los productos, pues permiten al aire actuar como barrera, mediante el barrido de las zonas.

De acuerdo con esta premisa, cada área de manufactura debe mantener su integridad, independientemente del resto de la planta; y una manera efectiva de lograrlo es regulando las presiones diferenciales en las diferentes áreas. Con el fin de impedir una contaminación cruzada entre las mismas. Se debe establecer gradientes de presión desde las áreas más críticas hacia las menos críticas con el fin de favorecer la salida de aire de las zonas limpias (ya sea por pequeñas fugas o al abrir las puertas) a las menos limpias.

La presión diferencial debe ser de una magnitud suficiente para asegurar la contención y prevenir la inversión de flujo, pero no debe ser tan alta como para crear problemas de turbulencia.

Para determinar los diferenciales de presión entre las salas deben tomarse en cuenta las variaciones transitorias, como lo son los sistemas extractores. La presión diferencial más ampliamente aceptada para lograr la contención entre dos zonas adyacentes es de 15 Pascal, pero también pueden ser aceptables las presiones diferenciales entre 5 Pa y 20 Pa. Cuando el diseño de presión diferencial es muy bajo y las tolerancias están en extremos opuestos, es posible que tenga lugar la inversión de flujo. Por ejemplo, donde se especifica un control de tolerancia de +3 Pa, se deben evaluar las implicaciones de las tolerancias de contención máximas y mínimas.

La presión diferencial entre los cuartos adyacentes debe considerarse como un parámetro crítico dependiendo del resultado del análisis de riesgos.

Los límites para la presión diferencial entre áreas adyacentes deben ser tal que no haya riesgo de superposición o coincidencia de valores, por ejemplo: entre un cuarto con 5 Pa a 15 Pa y el cuarto adyacente de 15 Pa a 30 Pa no da como resultado una cascada de presión adecuada, ya que en el primer cuarto se está al máximo de tolerancia y en el segundo cuarto se está al mínimo de tolerancia.

1.9.5. Determinación de Temperatura

Según ISO 14644-3,2005

La temperatura es uno de los requerimientos más importantes que se deben establecer durante la fase de diseño. Se realiza con el fin de demostrar que el sistema de aire acondicionado puede mantener los valores dentro del rango establecido. Dependiendo de los requerimientos del área, se realiza la prueba general cuando se quiere lograr el bienestar del personal, o la prueba estricta cuando los requerimientos del proceso son más rigurosos.

Las condiciones de temperatura deben ajustarse a las necesidades del personal operario mientras éste lleve puesto la indumentaria e implementos de protección respectivos. El rango de operación o tolerancia entre la temperatura mínima aceptable y la máxima no debe ser demasiado cerrado.

Los niveles objetivos están en unos 22 ± 2 ° C.

1.9.6. Determinación de Humedad Relativa

Según ISO 14644-3,2005

El control de la humedad es necesario para prevenir corrosión, condensación sobre superficies de trabajo, eliminar electricidad estática y

suministrar confort al personal. La zona de confort humano esta generalmente en el rango de 30% a 70% de humedad relativa. En muchas industrias, el control de la humedad es necesario para terminar un proceso particular con éxito.

Los niveles objetivos están con una humedad relativa del $50\% \pm 5\%$. Sin embargo, en materiales sensibles a la humedad, existen áreas denominadas como de baja humedad, por ejemplo productos en polvo; $35\% \pm 5\%$.

1.9.7. Pruebas de integridad en filtros Absolutos

Según ISO 14644-3,2005

Esta prueba se realiza con el fin de detectar rupturas en el filtro HEPA, lo cual es muy importante en áreas con flujo unidireccional, ya que el producto o proceso requiere protección podría estar justo por debajo de la ruptura y se contaminaría con las partículas que pudieron haber pasado a través de la misma. Se considera que hay fuga cuando la concentración del aerosol en la parte inferior del filtro es mayor de 1:10.000 (0,01%) de la concentración presente en la parte superior del mismo. También se conoce este ensayo como la prueba del D.O.P (Dioctilftalato monodispersado), haciendo referencia al producto utilizado para generar un aerosol de tamaño de partícula definido.

1.9.8. Evaluación Microbiológica de las Áreas Limpias

Según la USP 34: 2011

La evaluación microbiológica de las áreas limpias se realiza con el fin de asegurar un ambiente adecuado durante la elaboración del producto. Para ello se debe determinar la influencia de los procesos de limpieza, desinfección y de la contaminación producida por los equipos, el personal involucrado en las operaciones que se realizan dentro del área, sobre la calidad del producto. Los datos obtenidos proporcionan información sobre cambios en las condiciones microbiológicas del área, que pudieran requerir acciones correctivas. Para lograr esta meta se puede utilizar el programa de análisis de riesgos y puntos críticos de control (HACCP) u otros procedimientos equivalentes.

El programa de evaluación de la calidad microbiológica debe describir detalladamente el plan de muestreo, los dispositivos, medios de cultivos a utilizar, las condiciones de incubación; los niveles de alerta y acción; y las medidas a tomar cuando estos límites se salen de los rangos.

La tabla IX corresponde a los niveles microbiológicos propuestos por varias normativas oficiales, de acuerdo a la clasificación de las salas para diferentes maneras de evaluación microbiológica: aire, personal, superficies.

Tabla IX. Comparación entre los niveles microbiológicos propuestos por varios códigos oficiales

Clasificación del área			Aire (tomado activamente) Ufc/m ³		Superficies (Ufc/placa de contacto ⁴)		Aire (Placa de petri/4h)		Personal Guantes (Ufc/placa de contacto)		Personal Vestimenta (Ufc/placa de contacto)	
EU ¹	USP ²	FS2093 (ISO)	EU	USP STA	EU 55 mm	USP 24-30 cm ²	EU	USP	EU 5 dedos	USP 24-30 cm ²	EU	USP 24-30 cm ²
A	M 3.5	100 (Clase 5)	< 1	<3	<1	3	<1	---	<1	3	----	5
C	M 5.5	10000 (Clase 7)	100	<20	25	5 10 en piso	50	---	---	10	---	20
D	M 6.5	100000 (Clase 8)	200	<100	50	---	100	---	---	---	---	----

Clavel L "y col", 2000

1. Annex on the manufacture of sterile medicinal products. European Union, jun1995
 2. United states pharmacopeial, Ch.1116. Suplemento VIII, USP 23
 3. Federal Standar 209 E. Partículas ≥ 0,5 µm presentes en el área
 4. El área de la placa de contacto varía entre 24-30 cm²
- No indicado por el organismo oficial

CAPÍTULO II

OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

- Calificar en condición de reposo un área de fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles de baja humedad en el laboratorio AEB.

2.2. Objetivos Específicos

- Evaluar las condiciones ambientales de las salas destinadas a la fabricación de formas sólidas de baja humedad.
- Ajustar la documentación técnica del proceso de calificación.
- Ejecutar las pruebas de calificación.
- Diseñar un programa de mantenimiento del estado validado.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1. Diseño de la Investigación

El nivel de la investigación es de forma descriptiva con un diseño experimental. Consistió en especificar las condiciones ambientales para la calificación de las áreas de acuerdo a los requerimientos regulatorios para los ambientes de baja humedad; y se desarrolló un diseño experimental que permitió la evaluación de las condiciones ambientales de las áreas.

3.2. Población y Muestra

La población de estudio fue de tipo finita compuesta por 33 salas construidas que conforman el departamento de fabricación de productos sólidos de baja humedad de la empresa AEB, de clasificación ambiental ISO 8 14644.

Para determinar el tamaño de la muestra se empleó un muestreo no probabilístico de tipo intencional en el cual el investigador no elige la muestra al azar, sino siguiendo criterios que se consideran importantes (Hernández S “y col”,2006), se tomó como base aquellas salas donde las variables ambientales tenían un impacto directo (crítico) en la calidad del producto final. En total la muestra fue de 11 salas de una población de 33 salas construidas.

3.3. Salas Calificadas

La calificación del desempeño de la condición at rest (en reposo) de las áreas de baja humedad, objetivo de este trabajo especial de grado, fue realizada con los equipos en operación, pero sin la presencia de operadores. En estas salas se verificó el cumplimiento de los parámetros ambientales previamente establecidos para ambientes de baja humedad: Humedad relativa, temperatura, presión diferencial, velocidad de impulsión, direccionalidad y flujo de aire, y límites microbiológicos, de acuerdo a la clasificación ISO 8, de la norma ISO 14.644.

En la tabla X, se listan las áreas seleccionadas para las actividades de calificación de del departamento de baja humedad.

Tabla X. Áreas calificadas

Condición de Sala		Clasificación		Fase de la Calificación							
En Reposo (At Rest)		ISO 8		Desempeño							
Sala	Descripción	Área (M ²)	Altura (M)	Volumen (m ³)	Presión (Pa)	Filtros HEPA	Extracción	Nº Cambio / Hora	Luminarias	Aspiración	Captación
200	Llenado Sobres 1	14.6	3.0	47.4	10	1	1	20	4	1	1
203	Llenado Sobres 2	13.1	3.0	40.5	10	1	1	20	4	1	1
207	Blister 5	19.28	3.0	58.5	10	1	1	20	3	1	1
210	Paso 1	4.5	3.0	13.5	30	1	1	20	1	0	0
211	Granel 2	15.0	3.0	45.0	20	1	1	20	4	0	0
212	Capsuladora 1	18.0	3.0	54.0	10	2	2	20	1	1	0
218	Capsuladora 2	18.0	3.0	54.0	10	2	2	20	7	1	0
222	Mezcla	18.0	3.0	54.0	10	1	1	20	4	1	1
225	Llenado Frascos	11.86	3.0	36.0	20	1	1	20	3	1	0
229	Tableteado 6	11.79	3.0	36.0	10	1	1	20	3	1	0
232	Pasillo Sólidos BH ⁽¹⁾	69.0	3.0	207.0	20	4	5	20	14	0	0

3.4. Instrumentos Utilizados

En la tabla XI, se listan los instrumentos empleados para la determinación de las variables ambientales en las actividades de calificación de del departamento de baja humedad.

Tabla XI. Materiales empleados en la calificación de desempeño

Instrumento	Marca	Modelo	Serial
Termoanemómetro	SHORTRIDGE INSTRUMENTS	ADM-880C	M05415
Contador de Partículas	MET ONE	HHP-6	40409095
Sensores de Temperatura y Humedad Relativa	TANDD	RTR-503	42BC0155
Fotómetro	ATI-USA	ATI-2H	20287
Generador de Aerosol	ATI-USA	ATI-2H	5524
Placas de Petri	-	-	-
Agar Soya Caseína	MERCK	-	-

3.5. Método Aplicado

Para calificar el desempeño de las áreas de fabricación de las formas farmacéuticas sólidas no estériles de baja humedad en condiciones de reposo, se evaluaron los parámetros exigidos por el informe 40 OMS y la norma ISO 14644-1, 14644-2 y 14644-3, cumpliendo las siguientes etapas:

- a) Determinación de las especificaciones ambientales y de los requerimientos para la calificación del desempeño.
- b) Requisitos para la calificación del desempeño de áreas limpias.
- c) Requisitos a considerar en la calificación del desempeño de las áreas limpias. Determinaciones físicas y microbiológicas.

- d) Calificación del desempeño de las áreas: Evaluación de riesgos, Criterios para calificar el desempeño.
- e) Adecuación de la documentación técnica del proceso de calificación (procedimientos de operación estándar (POES) de acuerdo a las variables ambientales, la operación de los equipos empleados en la calificación, y el protocolo de calificación de desempeño).
- f) Ejecución de las pruebas de calificación del desempeño de las áreas de baja Humedad.
- g) Procesamiento de datos.
- h) Desarrollo del informe de calificación.

3.5.1. Determinación de las especificaciones ambientales y de los requerimientos para la calificación del Desempeño

Se evaluaron las especificaciones ambientales que influyen directamente en las áreas limpias farmacéuticas, tales como:

- Características del diseño: Se elaboraron los planos (ubicación, sistema de aire acondicionado, presión diferencial, temperatura y humedad, partículas, filtros HEPA).
- Especificaciones físicas y microbiológicas: Se consultaron las normativas referentes a la clasificación de las salas ISO 8, informe 40 OMS para los siguientes: Contaje de partículas, Humedad relativa, temperatura, presión diferencial, velocidad de impulsión, direccionalidad

y flujo de aire, y límites microbiológicos de acuerdo a la clasificación ISO 8.

- Los requerimientos para la calificación del desempeño se realizaron mediante lo descrito en el procedimiento de operación estándar P-VA-008-02 “clasificación, calificación y recalificación de las salas de producción y control microbiológico”. Ver Anexo V

3.5.2. Requisitos para la calificación del Desempeño de Áreas Limpias

3.5.2.1. Evaluación del riesgo en sistemas de tratamiento de aire

El proceso de calificación del desempeño se centró en aquellas etapas del proceso que se consideran críticas para la calidad del producto y el control del proceso.

El análisis del riesgo se realizó mediante el uso del diagrama descrito en la figura 8, la cual establece el proceso sistemático para la evaluación del riesgo:

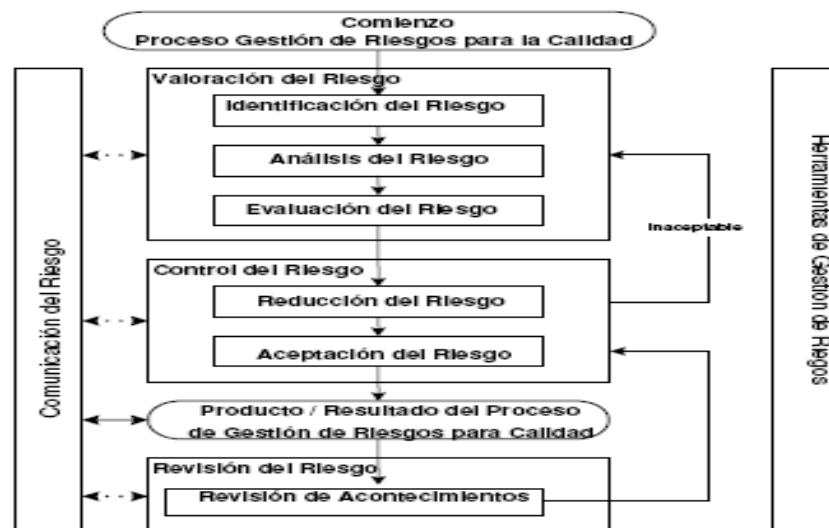


Figura 8. Proceso Sistemático de Análisis de Riesgo (ICHQ9,2005)

3.5.2.2. Matriz de Evaluación de Riesgos

En la evaluación del riesgo asociado se diseñó una matriz para cada parámetro ambiental evaluado de acuerdo a lo siguiente:

- Se definieron las fases del proceso a evaluar considerando los parámetros ambientales de acuerdo a su impacto en el producto, proceso, ambiente y personal.
- Se identificó la potencialidad del riesgo.
- Se listaron las consecuencias de los daños por la ocurrencia del fallo o pérdida del control establecido para minimizar el riesgo:
- Se listaron las causas por la ocurrencia del fallo o pérdida del control establecido para minimizar el riesgo:
- Se cuantifico el riesgo asociado, de acuerdo a los tres (3) niveles establecidos, para ello asignando una puntuación.

La tabla XII describe la puntuación en la evaluación del riesgo para los parámetros de fallo y los niveles establecidos

Tabla XII. Puntuación asignada a los parámetros de la evaluación de riesgo

	Baja	Media	Alta
Probabilidad	1	2	3
Detectabilidad	1	2	3
Severidad	1	2	3

- Se valoró el riesgo para cada una de las fases estudiadas, aplicando la ecuación 1 para su cuantificación:

Ecuación 1. Valor del riesgo (V)

$$V = P \times D \times S$$

P: probabilidad
D: detectabilidad
S: severidad

- En función del resultado (V), el riesgo asociado se evaluó de acuerdo a lo establecido en la tabla XIII, la cual indica la puntuación asignada a los parámetros de evaluación del riesgo.

Tabla XIII. Puntuación asignada a los parámetros de la evaluación de riesgo

Evaluación del Riesgo	Baja	Media	Alta
Valor de V	1-2	3-8	9-27

- Se estableció un plan de acción sobre las variables evaluadas que permiten monitorear los riesgos asociados con la calidad del aire; y su impacto en el producto y el personal, para asegurar que el sistema de acondicionamiento de aire se mantuviera bajo control.

3.5.3. Requisitos a considerar en la calificación del desempeño de las áreas limpias

Antes de realizar la calificación de desempeño, se cumplieron los siguientes requisitos:

- Métodos de ensayos, procedimientos de funcionamiento y de mantenimiento, debidamente documentados.

- Equipos de apoyo utilizados previamente calificados.
- Cumplimiento de las especificaciones de las pruebas de funcionamiento:
 - Integridad de los filtros absolutos.
 - Velocidad de impulsión de aire.
 - Número de cambios por hora.
 - Contaje de partículas.
 - Presión diferencial.
 - Temperatura.
 - Direccionalidad y visualización de flujo de aire.

3.5.4. Determinaciones físicas y microbiológicas para la calificación del desempeño de las áreas limpias

Una vez completado el análisis de riesgo, el cual permitió establecer los parámetros del proceso que deben evaluarse y de igual forma identificar los puntos críticos en que debe concentrarse la calificación de desempeño de las áreas de baja humedad, la calificación de desempeño se centró en este caso en medir la calidad del aire purificado suministrado a las áreas por medio de pruebas de monitoreo ambiental: Integridad en filtros absolutos, velocidad de impulsión de aire, número de cambios por hora, contaje de partículas, temperatura, humedad relativa, presión diferencial, direccionalidad y visualización de flujo de aire y adicionalmente se realizó la

evaluación microbiológica por método de placas de petri. En esta etapa se constató que las áreas y equipos que conformaban el sistema de aire, una vez instalados funcionaban de acuerdo con sus especificaciones.

Una vez descritos los parámetros mencionados anteriormente, se incluyó en el PMV de la empresa AEB el programa de calificación de desempeño en las condiciones at rest de las áreas de formas sólidas no estériles de baja humedad.

3.5.5. Adecuar la documentación técnica del proceso de calificación

La documentación técnica necesaria para el proceso de calificación del desempeño de las áreas en condiciones at rest (en reposo) incluyó la adecuación de los procedimientos de operación estándar para la determinación de las variables ambientales donde se establecieron los métodos a seguir para realizar la calificación de las salas de producción y de control microbiológico, para asegurar que estuvieran diseñadas con el fin de proteger el producto de la contaminación por partículas inertes y principalmente de microorganismos viables, así como para mantener controladas las condiciones de temperatura, humedad relativa, presión, etc, así como la operación de los equipos para la medición de las variables ambientales donde se indica la información necesaria sobre la descripción y manejo de los diferentes equipos empleados en las pruebas de calificación.

Otro aspecto importante de la documentación técnica es el protocolo de calificación de desempeño del departamento de sólidos (áreas de baja humedad-sistema S-02) código V-PA-001-00 ver anexo II, donde se establecieron los parámetros a verificar documental y físicamente, el plan de muestreo para la determinación de las variables ambientales y microbiológicas, los requisitos a cumplir durante la calificación, y los criterios de aceptación de las pruebas físicas y microbiológicas para la evaluación de las áreas.

La adecuación de la documentación se realizó mediante la siguiente secuencia:

- Revisión de los procedimientos existentes en planta referente a la documentación técnica del proceso de calificación.
- Verificación y actualización de los rangos de los parámetros ambientales de acuerdo al diseño propuesto en el proyecto.
- Aprobación de la documentación.
- Inclusión de la documentación en el manual de validación, como complemento del sistema de gestión de la calidad.

3.5.6. Ejecución de las Pruebas de la Calificación del Desempeño de las Áreas de Baja Humedad

Se estableció un plan de muestreo para la determinación de las variables físicas y microbiológicas de los ambientes de baja humedad del laboratorio AEB.

El plan de muestreo se muestra en la tabla XIV donde se indica aspectos tales como:

- Especificaciones de las salas sujetas a las actividades de calificación del desempeño:
 - Código: número de sala asignado.
 - Nombre: especifica las operaciones que se llevan a cabo en la sala.
 - Condición: especifica la condición en la se realizó la calificación (en reposo y/o operación).
 - Clasificación: indica la clase del ambiente de baja humedad de acuerdo a la normativa ISO.
 - Número de salas: indica la cantidad de ambientes evaluados en la calificación.
- Lapso de la calificación: Indica el tiempo en que se ejecutaron las pruebas.
- Parámetro ambiental y/o Microbiológico: indica los factores ambientales que evaluados para la calificación de las áreas.
- Frecuencia: indica el número de mediciones por cada factor ambiental evaluados durante el lapso de calificación.

- Procedimiento: indica el procedimiento asociado al parámetro ambiental evaluado.

Tabla XIV. Plan de muestreo para la determinación de las variables ambientales y microbiológicas

Departamento	Salas		Condición de Salas	Clasificación	Número de Salas	Lapso de la Calificación	Parámetro ambiental y/o microbiológico	Frecuencia	Procedimiento
	Código	Nombre							
Sólidos (Áreas de Baja Humedad)	200	Llenado Sobres 1	En reposo (At Rest)	ISO 8	11	3 días continuos	Contaje de partículas	1 Medición diaria durante tres días	P-GC-077 "Monitoreo de partículas en las áreas de producción"
	203	Llenado Sobres 2					Temperatura y humedad	8 mediciones con intervalos de 1 hora para cada día	P-PD-012 "Control de temperatura y humedad"
	207	Blister 5					Presión diferencial	3 veces al día durante todo el lapso de calificación	P-PD-015 "Control de presión diferencial"
	210	Paso 1					Velocidad de impulsión y Caudal de aire	1 Medición diaria durante tres días	P-VA-006 "Velocidad y uniformidad de flujo de aire"
	211	Granel 2					Cambios de aire por hora	1 Medición diaria durante tres días	P-VA-003 "Determinación del número de cambios de aire por hora"
	212	Capsuladora 1					Integridad en los filtros	1 Medición diaria durante tres días	P-VA-002 "Determinación de la Integridad de los filtros HEPA"
	218	Capsuladora 2					Dirección y flujo de aire	1 Medición diaria durante tres días	P-VA-007 "Paralelismo y patrones de distribución del flujo de aire"
	222	Mezcla					Monitoreo Microbiológico por placas	1 monitoreo durante 4 horas de exposición de placas para cada día de calificación	P-GC-024 "Muestreo ambiental de salas con placas de exposición"
	225	Llenado Frascos							
	229	Tableteado 6							
232	Pasillo Sólidos BH								

Una vez culminada esta fase con éxito se aprobó la liberación de las áreas para ser utilizadas en todos los procesos de manufactura.

3.5.7. Procesamiento de datos

Todos los datos recopilados durante la calificación se transcribieron en los formatos de registros respectivos de manera de agruparlos y compararlos por día, según el avance de la calificación.

Para el análisis de los datos se realizó una tabla resumen con los promedios de los resultados obtenidos en cada parámetro evaluado; para lo cual, se aplicaron herramientas estadísticas para determinar si el proceso se encuentra bajo control. Para el análisis estadístico se utilizaron los límites de especificación definidos en los procedimientos de operación estándar empleados en la calificación de salas. Se emplearon las siguientes herramientas estadísticas descritas a continuación:

3.5.7.1. Índice de Capacidad del Proceso (Cp)

El cálculo para la determinación del índice de capacidad viene dado por las siguientes ecuaciones:

Ecuación 2. Índice de capacidad para dos (2) especificaciones

$$C_p = (LES - LEI) / 6\sigma$$

LES: límite de especificación superior
LEI: límite de especificación inferior
 σ : desviación estándar

Ecuación 3. Índice de capacidad superior para una (1) especificación

$$C_{ps} = (LES - \mu) / 3\sigma$$

LES: límite de especificación superior
 μ : promedio
 σ : desviación estándar

Ecuación 4. Índice de capacidad inferior para una (1) especificación

$$C_{pi} = (\mu - LEI) / 3\sigma$$

LEI: límite de especificación inferior
 μ : promedio
 σ : desviación estándar

3.5.7.2. Índice de Rendimiento o Capacidad Real (Cpk)

Ecuación 5. Índice de rendimiento o capacidad real

$$C_{pk} = MC/3\sigma$$

MC es el valor más pequeño entre (LES- μ) y (μ -LEI)
 LEI: límite de especificación inferior
 LES: límite de especificación superior
 μ : promedio

Cuando se cuenta con variables con una sola especificación (superior o inferior) o cuando existen variables de distinta categoría, como estándar o críticas, se establecen algunas diferencias en los valores exigidos de estos índices. Esto queda de manifiesto en la tabla XV, la cual indica los criterios de cp y cpk para variables de acuerdo a su criticidad.

Tabla XV. Criterios para variables Críticas y estándar

Índice	Variable estándar* con 2 Especificaciones	Variable crítica ** con 2 Especificaciones	Variable estándar * con 1 Especificaciones	Variable crítica** con 1 Especificaciones
Cp	>1,33	> 1,5	> 1,25	> 1.45
Cpk	El mismo valor de Cp		No aplicable	No aplicable

Validación retrospectiva y control estadístico en la industria farmacéutica González G,2004

Para el caso particular de cada variable ambiental evaluada en la calificación de desempeño, los valores de cada índice se resumen en la tabla XVI.

Tabla XVI. Criterios aceptación para los índice cp y cpk

Índice	Número de partículas en el aire	Temperatura	Humedad relativa	Control microbiológico	Presión diferencial	Velocidad de Impulsión	Caudal de Impulsión	Cambios de aire por hora
Cp	>1.45 *	>1.45	>1.45	>1.45	>1.45	>1.45	>1.45	>1.45
Cpk	No aplica**	>1.5	>1.5	>1.5	>1.5	>1.5	>1.55	No aplica**

* Este valor corresponde a Cps

** No aplica porque solo existe un límite de especificación

3.5.7.3. Criterios de evaluación del Índice de Capacidad de Proceso

Una vez obtenidos los resultados, los criterios utilizados para la evaluación del índice de capacidad del proceso (cp) se visualizan en la tabla XVII.

Tabla XVII. Criterios de evaluación de la Capacidad de Proceso

Cp	Evaluación	Pronóstico
$Cp > 1,45$	Buena o capaz	La capacidad del proceso satisface completamente las especificaciones. Representa un proceso estable que requiere poco control ya que cumple holgadamente con las especificaciones
$1,1 > Cp > 1,45$	Aceptable	La capacidad del proceso no satisface completamente las especificaciones. Debe continuar el control del proceso. El proceso de fabricación cumple estrechamente con las especificaciones, es decir que cualquier falla generará productos defectuosos
$0,73 > Cp > 1,1$	No adecuado	La capacidad del proceso no satisface completamente las especificaciones. Requiere un análisis del proceso
$Cp < 0,73$	Inadecuado	Capacidad del proceso inadecuado. Requiere modificaciones. El proceso no es capaz de reproducir las especificaciones.

Validación retrospectiva y control estadístico en la industria farmacéutica González G,2004

3.5.7.4. Criterios de evaluación de Índice de Capacidad Real de Proceso

Los criterios utilizados para la evaluación de índice de capacidad real del proceso (cpk) se visualizan en la tabla XVIII.

Tabla XVIII. Criterios de evaluación de Índice de Capacidad real del proceso

CpK	Evaluación	Pronóstico
Cp=Cpk	Aceptable	El proceso está centrado
Cpk = 1	Aceptable	Indica que en ese proceso se está obteniendo un producto que satisface las especificaciones.
Cpk < 1,00	Inadecuado	Indica que mediante el proceso se está obteniendo un producto que no satisface las especificaciones.
Cpk = 0	Inadecuado	Indica que el promedio es igual a uno de los límites de la especificación.
Cpk negativo	Inadecuado	Indica que el promedio queda fuera de las especificaciones.

3.5.7.5. Cartas de Control

En este estudio se establecieron los límites de control superior (LCS) e inferior (LCI) para cada variable estudiada, que corresponden al rango de medidas establecido por la Norma ISO 14644 para ambientes ISO 8.

El criterio utilizado para la evaluación de la carta de control fue el siguiente: si todos los puntos caen dentro de los límites de control superior e inferior; se dice que es un proceso que está en control estadístico, si un solo valor sale fuera de los límites se considera fuera de control estadístico (Duncan A,1996).

Todos los resultados obtenidos durante la fase de calificación están registrados debidamente, y los formatos, gráficas y hojas de cálculos

correspondientes conforman los anexos del informe de Calificación V-IA- 001-00.

3.5.8. Diseño del programa de mantenimiento del estado validado de las condiciones de instalación para garantizar que las áreas se mantengan bajo control

Se contemplaron las siguientes actividades para garantizar que las áreas de baja humedad, se mantuvieran bajo control en el tiempo, después de culminar de las pruebas de calificación.

3.5.8.1. Plan de Control Rutinario

Para el diseño del programa se contemplaron los parámetros a evaluar rutinariamente para garantizar el control de las condiciones ambientales físicas y microbiológicas de las áreas calificadas. El plan contemplo lo siguiente:

- **Plan rutinario ambiental:** Este plan se realizará periódicamente para determinar parámetros físicos de acuerdo a la criticidad de su impacto en el producto: integridad en filtros absolutos, velocidad de impulsión de aire, número de cambios por hora, contaje de partículas, temperatura, humedad relativa, presión diferencial, direccionalidad y visualización de flujo de aire y

adicionalmente la evaluación microbiológica por método de placas de petri.

- **Plan rutinario microbiológico:** Se realizará periódicamente en todas las salas. Este plan contempla la evaluación de la calidad microbiológica del ambiente de las salas.

3.5.9. Informe de Calificación

Una vez culminada la calificación del área limpia, se generó el informe de calificación donde se deja constancia que el área de fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles de baja humedad cumple con los parámetros críticos y los criterios de aceptación establecidos en el protocolo de calificación.

CAPITULO IV

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la calificación del desempeño; y la documentación que los acredita se pueden visualizar en el informe de calificación del desempeño del departamento de sólidos (áreas de baja humedad-sistema S-02) código V-PA-001-00 ubicado en el anexo III del trabajo especial de grado. Sin embargo a continuación se describe en forma resumida los resultados obtenidos:

4.1. Determinación de las especificaciones ambientales y de los requerimientos para la calificación del Desempeño

- Para la determinación de las especificaciones ambientales de las salas de baja humedad, se consultaron las normativas internacionales de clasificación de áreas controladas para la industria farmacéutica: ISO 14644 y el informe 40 OMS. La tabla XIX muestra las especificaciones ambientales y sus respectivos límites que se constataron durante las pruebas calificación.

Tabla XIX. Especificaciones ambientales del área de baja humedad

Especificaciones Ambientales			
Clase: ISO 8		Estado de sala: En reposo	
DETERMINACIÓN	LÍMITES	Referencia	
Número de partículas en el aire	Estática: no más de 3 520 000 partículas/m ³ ≥ 0,5 µm	ISO 14644-1:1999	
	Estática: 29 300 partículas/m ³ ≥ 5 µm		
Temperatura	22 °C ± 2°C	ISO 14644-3,2005	
Humedad relativa	30-40%	ISO 14644-3,2005	
Control microbiológico	Alerta	Acción	USP 34,2011
	50	100	
Presión Diferencial	(5 a 20) Pa	Informe 40 OMS,2006	
Velocidad de Impulsión	0,45 m/seg ± 20% (0.360- 0.54)	FDA (Guideline on Sterile Drug Products	
Caudal de Impulsión	De acuerdo al diseño de sala	ISO 14644-4:2001	

Especificaciones Ambientales		
Clase: ISO 8		Estado de sala: En reposo
DETERMINACIÓN	LÍMITES	Referencia
Cambios de aire por hora	≥ 20 cambios/hora	ISO 14644-4:2001
Prueba de Integridad	$<0,01\%$	ISO 14644-3,2005
Dirección y flujo de Aire	Flujo Turbulento (Los patrones de flujo de aire no son uniformes dentro del área)	ISO 14644-3,2005

- Características del diseño: Se elaboraron los planos que sirven de apoyo para la determinación de las variables ambientales, los cuales se encuentran en el anexo I.
- Los requisitos evaluados para la calificación del desempeño se realizaron mediante lo descrito en el procedimiento de operación estándar P-VA-008-02 “clasificación, calificación y recalificación de las salas de producción y control microbiológico”. Ver Anexo VI

4.2. Adecuación de los procedimientos de operación estándar (POES) de acuerdo a las variables ambientales, y la operación de los equipos empleados durante las pruebas de calificación

En total se adecuaron nueve (9) procedimientos de operación estándar para la determinación de variables ambientales, cuatro (4) procedimientos para la operación de equipos e instrumentos y un (1) protocolo de calificación de desempeño del departamento de sólidos (áreas de baja humedad-sistema S-02), los cuales se ajustaron, se revisaron, se aprobaron y se incluyeron en el manual del departamento de validación, para garantizar procesos eficientes en las actividades de calificación de áreas farmacéuticas.

En la tabla XX, se listan los procedimientos adecuados, para la determinación de las variables ambientales.

Tabla XX. Procedimientos de Operación Estándar de variables ambientales

Número	Nombre del Procedimientos de Operación Estándar (POES)	Código	Anexo
1	Determinación de la Integridad de los Filtros HEPA	P-VA-002-02	VI
2	Determinación del Número de Cambios de Aire por Hora	P-VA-003-02	VI
3	Determinación de la Velocidad y Uniformidad de Flujo de Aire en los Filtros HEPA	P-VA-006-02	VI
4	Calificación y Recalificación de las Salas de Producción y Control Microbiológico	P-VA-008-02	VI
5	Control de Temperatura Ambiental y Humedad Relativa durante la Calificación de las Salas	P-VA-011-02	VI
6	Control de la Presión Durante la Calificación de las Salas	P-VA-012-02	VI
7	Muestreo y Determinación del Número de Partículas	P-VA-036-02	VI
8	Muestreo y Determinación del Paralelismo y Patrones de Distribución	P-VA-007-02	VI
9	Verificación de la Calidad Microbiológica Ambiental y del Personal Durante la Calificación de las Salas	P-VA-035-02	VI

En la tabla XXI, se listan los procedimientos adecuados, para la operación de equipos e instrumentos de medida para realizar la calificación.

Tabla XXI. Procedimientos de Operación Estándar de equipos

Número	Nombre del Procedimientos de Operación Estándar (POES)	Código	Anexo
1	Contador de partículas MET ONE HHPC-6	P-VA-010-02	VII
2	Termoanemómetro Shortridge ADM-880C	P-VA-026-02	VII
3	Sensores de Temperatura y Humedad Relativa	P-VA-018-02	VII
4	Instalación y operación de los manómetros diferenciales de presión Magnehelic	P-PD-017-02	VII

En la tabla XXII, se lista el protocolo adecuado, para la calificación del desempeño.

Tabla XXII. Protocolo de Calificación del Desempeño

Número	Nombre del Protocolo	Código	Anexo
1	Calificación de Desempeño del Departamento de Sólidos (Áreas de Baja Humedad-Sistema S-02)	V-PA-001-00	II

4.3. Resultado de la Evaluación del riesgo en sistemas de tratamiento de aire

En la evaluación del riesgo de sistemas de tratamiento de aire, mediante la aplicación de los criterios descritos en metodología recomendada; se obtuvo lo siguiente:

4.3.1. Considerando la Filtración e Impulsión de aire

La evaluación obtenida muestra que el riesgo asociado a este parámetro es la calidad del aire, del producto y del personal, ocasionando contaminación en las salas, retraso en los procesos productivos y dificultad en la recuperación de la limpieza. La causa principal del fallo se debe a factores involucrados al filtro HEPA (instalación, perforación, sellado, regulación, colmatación), y a fallas en el equipo de aire acondicionado. La valoración del riesgo resulta de nivel alta para todas las causas estudiadas, así de esta manera se establecen controles en un plan de acción, para garantizar que el problema potencial no afectará a la calidad del producto; y por consiguiente, la calificación de desempeño de las áreas de baja humedad debe centrarse en este parámetro para demostrar que las actividades de fabricación son seguras y adecuadas. La tabla XXIII muestra el resultado de la evaluación del riesgo considerando la filtración e impulsión de aire.

Tabla XXIII. Matriz de Evaluación del Riesgo Considerando la Filtración e Impulsión de aire

Riesgo	Daño	Causas	Valoración del riesgo				Plan de acción
			P	D	S	V	
Calidad del aire, del producto y del personal	- Contaminación de la sala por partículas.	- Perforación del filtro HEPA.	1	3	3	9	- Mantenimiento preventivo de filtros. - Prueba de integridad de filtros.
	- Contaminación del producto.	- Mala instalación del filtro.	1	3	3	9	
	- Retraso en la fabricación por no poder utilizar una sala contaminada.	- Deficiente sellado del filtro a la caja filtrante.	1	3	3	9	
	- Dificultad en recuperar el grado de limpieza de la sala.	- Mala regulación de las compuertas de impulsión de los filtros.	1	3	3	9	- Mantenimiento preventivo de filtros. - Determinación del caudal de aire y tasa de cambios/hora. - Prueba de recuperación de sala. - Prueba de presiones diferenciales.
	- Contaminación de la sala por microorganismos.	- Colmatación de los prefiltros HEPA.	1	3	3	9	
		- Colmatación de los prefiltros del equipo de impulsión.	1	3	3	9	
		- Baja tasa de cambios/hora.	1	3	3	9	
		- Fugas en los equipos de impulsión.	1	3	3	9	

Valor del riesgo (V): P X D X S
P: probabilidad
D: detectabilidad
S: severidad

4.3.2. Considerando las Presiones y Direccionalidad del flujo

La evaluación obtenida muestra que el riesgo asociado a este parámetro es la calidad del aire, del producto y del personal, ocasionando contaminación cruzada con salas adyacentes, por partículas, microorganismos. Las causas de los fallos se debe a componentes del sistema de acondicionamiento de aire (rendimiento del motor, funcionamiento de filtros), diseño de las salas (apertura de puertas, acabados de interiores). La valoración del riesgo resulta de nivel alta para todas las causas estudiadas, así de esta manera se establecen

controles en un plan de acción, para garantizar que el problema potencial no afectará a la calidad del producto; y por consiguiente, la calificación de desempeño de las áreas de baja humedad debe centrarse en este parámetro para demostrar que las actividades de fabricación son seguras y adecuadas. La tabla XXIV muestra el resultado de la evaluación del riesgo considerando las presiones y direccionalidad de flujo.

Tabla XXIV. Matriz de Evaluación del Riesgo Considerando las Presiones y Direccionalidad del flujo de aire

Riesgo	Daño	Causas	Valoración del riesgo				Plan de control
			P	D	S	V	
Calidad del aire del producto y del personal	- Contaminación cruzada con salas adyacentes.	- Variación en el rendimiento del motor.	1	3	3	9	- Verificación de las presiones diferenciales.
		- Disminución del caudal de impulsión por colmatación de filtros.	1	3	3	9	- Verificación de la direccionalidad de flujo.
		- Apertura demasiado grande de puertas.	1	3	3	9	- Verificación del caudal de entrada.
	- Contaminación de la sala por partículas.	- Acabados deficientes.	1	3	3	9	- Verificación del tiempo de recuperación de sala.
		- Condiciones de trabajo del personal.	1	3	3	9	- Mantenimiento preventivo de filtros.
	- Contaminación de la sala por microorganismos.	- Diseño defectuoso de sala.	1	3	3	9	- Formación de personal.
		- Flujo de aire y turbulencias.	1	3	3	9	
		- Inversión de presiones.	1	3	3	9	

Valor del riesgo (V): P X D X S
P: probabilidad
D: detectabilidad
S: severidad

4.3.3. Considerando el Acondicionamiento de aire (temperatura y humedad relativa)

La evaluación obtenida muestra que el riesgo asociado a este parámetro es la calidad del aire, del producto y del personal, ocasionando contaminación de sala por microorganismos, alteración propiedades químicas y físicas del producto. Las causas de los fallos se deben a componentes del sistema de acondicionamiento de aire (regulación del sistema de control, intercambiadores térmicos, generación de vapor limpio), condiciones de trabajo). La valoración del riesgo resulta de nivel alta para todas las causas estudiadas, así de esta manera se establecen controles en un plan de acción, para garantizar que el problema potencial no afectará a la calidad del producto; y por consiguiente, la calificación de desempeño de las áreas de baja humedad debe centrarse en este parámetro para demostrar que las actividades de fabricación son seguras y adecuadas. La tabla XXV muestra el resultado de la evaluación del riesgo considerando el acondicionamiento de aire (temperatura y humedad relativa).

Tabla XXV. Matriz de Evaluación del Riesgo Considerando el Acondicionamiento de Aire (Temperatura y Humedad Relativa)

Riesgo	Daño	Causas	Valoración del riesgo				Plan de control
			P	D	S	V	
Calidad del aire del producto y del personal	- Contaminación de la sala por microorganismos.	- Deficiente regulación del sistema de control del equipo de impulsión.	1	3	3	9	- Mantenimiento preventivo de la instalación - Determinación de la temperatura en instalaciones y equipos
		- Transferencia térmica deficiente en la batería de intercambio.	1	3	3	9	
		- Disminución en la presión del sistema de generación vapor limpio.	1	3	3	9	

Riesgo	Daño	Causas	Valoración del riesgo				Plan de control
			P	D	S	V	
Calidad del aire del producto y del personal	- Alteración de la calidad del producto.	- Condiciones de trabajo del personal.	1	3	3	9	- Determinación de la humedad relativa en instalaciones y equipos - Formación de personal

Valor del riesgo (V): P X D X S
P: probabilidad
D: detectabilidad
S: severidad

4.4. Resultados de Pruebas Físicas y Microbiológicas de las Salas de Baja Humedad

Desde la tabla número XXVI hasta la XXXV se presentan los promedios de los resultados obtenidos en cada parámetro evaluado, para la calificación del área de baja humedad en condiciones de reposo, el valor de capacidad de proceso (Cp) e índice de capacidad (Cpk).

1. Velocidad de Impulsión/Caudal de Impulsión de aire en las Salas

Los resultados obtenidos para las salas evaluadas en la determinación de la velocidad de impulsión y el caudal de aire, arrojaron que el 100% de los locales cumplen con los valores establecidos; comprobando que el parámetro medido es realmente efectivo en eliminar los contaminantes presentes en la misma.

2. Medición de los Gradientes de Presión

Los resultados obtenidos para las salas evaluadas en la determinación de los gradientes de presión, la cual arrojó el cumplimiento de los valores

permitidos en el 100% de los locales; comprobando que el aire actúa como barrera, mediante el barrido de las salas.

3. Limpieza del Aire

✚ Los resultados obtenidos para las salas evaluadas en la determinación del número de partículas de 0.5 μm y 5.0 μm presentes en el ambiente, la cual arrojo que el 100% de las áreas estudiadas alcanzó niveles inferiores en los límites de la clase establecida (ISO 8), y de esta manera asegurando la calidad de la limpieza del ambiente interno.

4. Control de condiciones Físicas ambientales

✚ Los resultados obtenidos para las salas evaluadas en la determinación de la temperatura y la humedad relativa, se obtuvo que el 100% de las salas se mantuvo dentro de los valores de temperatura y humedad relativa promedio, es decir, dentro del rango establecido como admisible: temperatura 22 ± 2 °C y humedad relativa: $35 \pm 5\%$. Estas determinaciones se realizaron en los locales donde el personal se mantiene durante largos períodos de tiempo realizando labores críticas; comprobando que se garantiza el confort del personal y la seguridad de productos sensibles a estos parámetros.

5. Evaluación microbiológica

✚ Los resultados obtenidos para las salas en la evaluación microbiológica, se obtuvieron que el 100% de las salas, la presencia de unidades

formadoras de colonias estaba dentro de los niveles microbiológicos establecidos como admisibles, comprobando la calidad del aire libre y asegurando un ambiente adecuado durante la elaboración del producto, de igual manera para cumplir con los niveles microbiológicos de alerta **< 50 UFC** (unidades formadoras de colonias) dentro de los límites adecuados.

6. Renovaciones de aire por hora

✚ Los resultados obtenidos para las salas evaluadas en la determinación de las renovaciones de aire, arrojó que el 100% de los locales cumplieron con los valores exigidos dentro del rango establecido como admisible ≥ 20 cambios/hora, comprobando que el sistema de acondicionamiento de aire es capaz de cumplir con los cambios de aire para la dilución de los contaminantes.

7. Integridad de los filtros HEPA

✚ Los resultados obtenidos para las salas evaluadas en la determinación de la integridad de filtros HEPA, arrojó que el 100% cumplió con la prueba, por lo tanto los filtros se encontraron en condiciones adecuadas de proteger al producto de los posibles contaminantes.

8. Direccionalidad del flujo

✚ Los resultados obtenidos para las salas evaluadas en la determinación de la direccionalidad de flujo, arrojó que el 100% de las áreas cumplió los patrones de aire, lo cual garantizó la dilución de

posibles partículas y una eficiente limpieza del área mediante el paso de aire filtrado a una velocidad uniforme.

9. Para el análisis estadístico se utilizaron los límites de especificación definidos en los procedimientos de operación estándar para la calificación de áreas. Se utiliza una desviación estándar poblacional, con un n muestral igual a tres (3). Los resultados de Cp y Cpk encontrados en cada uno de los puntos están por encima del criterio establecido (>1.45 y >1.5), lo cual indica que el proceso se encuentra centrado, capaz y reproducible, ya que satisface completamente las especificaciones y representa un proceso estable que requiere poco control ya que cumple holgadamente con las especificaciones. Las limitaciones de este análisis estadístico se relacionan con el valor cero (0) de la variable en estudio de control Microbiológico (UFC por punto de muestreo), ya que si la desviación estándar tiene un valor de cero (0), el índice de capacidad tiene el mismo valor, y la apreciación estadística no tiene un valor significativo real, sino una apreciación cualitativa favorable como proceso adecuado.

Tabla XXVI. Resultados de Sala S200

S200 – LLENADO SOBRES 1						
UTA	Tipo	Estado de Sala	Área (m ²)	Volumen (m ³)		
S02	Flujo Turbulento	At Rest	15.8	47.3		
DETERMINACIÓN	LÍMITES			ESTÁTICA		
				1er día	2do día	3er día
Número de partículas en el aire	Estática: no más de 3 520 000 partículas/m ³ ≥ 0,5 µm	Promedio		2581	2707	2218
		Desviación Estándar (SD)		309	831	707
		Límite de Confianza LCS 95%		2833	3385	2795
	Estática: 29 300 partículas/m ³ ≥ 5 µm	Promedio		157	222	157
		Desviación Estándar (SD)		50	75	50
		Límite de Confianza LCS 95%		197	283	197
	(Cp) 0,5 µm >1.45			13854.324 *		
	(Cpk) 0,5 µm			NA **		
	(Cp) 5 µm >1.45			775.994 *		
	(Cpk) 5 µm			NA **		
Temperatura	22 °C ± 2°C		22	21.9	21.7	
	(Cp) >1.45		4.36			
	(Cpk) >1.5		4.07			
Humedad relativa	30-40%		36.80	36.6	35.5	
	(Cp) >1.45		2.38			
	(Cpk) >1.5		1.76			
Control microbiológico	Alerta (UFC/4Horas)	Acción (UFC/4Horas)	0	0	0	
	50	100				
	(Cp) >1.45		0			
	(Cpk) >1.5		0			
Presión diferencial	S200/S201	(20± 3) Pa	23	22	23	
	(Cp) >1.45		1.73			
	(Cpk) >1.5		3.27			
	S200/S202	(20± 3) Pa	22	23	22	
	(Cp) >1.45		1.73			
	(Cpk) >1.5		3.079			
Velocidad de Impulsión	0,45 m/seg ± 20% (0.360- 0.54)		0.42	0.42	0.41	
	(Cp) >1.45		5.19			
	(Cpk) >1.5		3.27			
Caudal de Impulsión	1200 m ³ /h ± 20% (960 – 1440)		1043.28	1043.28	1018.44	
	(Cp) >1.45		5.52			
	(Cpk) >1.5		1.92			
Cambios de aire por hora	≥ 20 cambios/hora		22	22	21	
	(Cp) >1.45		1.34 *			
	(Cpk)		NA **			
Prueba de Integridad	<0,01%		Conforme			
Dirección y flujo de Aire	Flujo Turbulento (Los patrones de flujo de aire no son uniformes dentro del área)		Conforme			

* Este valor corresponde a CpS

**No aplicable porque sólo existe un límite de especificación

Tabla XXVII. Resultados de Sala S203

S203 – LLENADO DE SOBRES					
UTA	Tipo	Estado de Sala	Área (m2)	Volumen (m3)	
S02	Flujo Turbulento	At Rest	13.5	40.5	
DETERMINACIÓN	LÍMITES		ESTÁTICA		
			1er día	2do día	3er día
Número de partículas en el aire	Estática: no más de 3 520 000 partículas/m3 ≥ 0,5 µm	Promedio	2611	1752	903
		Desviación Estándar (SD)	767	578	343
		Límite de Confianza LCS 95%	3237	2224	1183
	Estática: 29 300 partículas/m3 ≥ 5 µm	Promedio	93	93	56
		Límite de Confianza LCS 95%	85	87	51
		Desviación Estándar (SD)	163	165	98
	(Cp) 0,5 µm >1.45		4119.70*		
	(Cpk) 0,5 µm		NA**		
	(Cp) 5 µm >1.45		1367.82*		
	(Cpk) 5 µm		NA**		
Temperatura	22 °C ± 2°C		21.4	22.1	21.3
	(Cp) >1.45		1.52		
	(Cpk) >1.5		1.83		
Humedad relativa	30-40%		38.9	37.1	36.6
	(Cp) >1.45		1.37		
	(Cpk) >1.5		2.07		
Control microbiológico	Alerta (UFC/4Horas)	Acción (UFC/4Horas)	0	0	0
	50	100			
	(Cp) >1.45		0		
	(Cpk) >1.5		0		
Presión diferencial	S203/S204	(20± 3) Pa	22	21	22
	(Cp) >1.45		1.73		
	(Cpk) >1.5		2.69		
	S203/S205	(20± 3) Pa	23	23	22
	(Cp) >1.45		1.73		
	(Cpk) >1.5		3.27		
Velocidad de Impulsión	0,45 m/seg ± 20% (0.360- 0.54)		0.41	0.41	0.40
	(Cp) >1.45		5.19		
	(Cpk) >1.5		3.27		
Caudal de Impulsión	1200 m³/h ± 20% (960 – 1440)		1018.44	1018.44	993.60
	(Cp) >1.45		5.57		
	(Cpk) >1.5		1.94		
Cambios de aire por hora	≥ 20 cambios/hora		25	25	25
	(Cp) >1.45		2.69		
	(Cpk)		NA**		
Prueba de Integridad	<0,01%		Conforme		
Dirección y flujo de Aire	Flujo Turbulento (Los patrones de flujo de aire no son uniformes dentro del área)		Conforme		

* Este valor corresponde a CpS

**No aplicable porque sólo existe un límite de especificación

Tabla XXVIII. Resultados de Sala S207

S207 – BLISTER 5						
UTA	Tipo	Estado de Sala	Área (m2)	Volumen (m3)		
S02	Flujo Turbulento	At Rest	19.5	58.5		
DETERMINACIÓN	LÍMITES			ESTÁTICA		
				1er día	2do día	3er día
Número de partículas en el aire	Estática: no más de 3 520 000 partículas/m ³ ≥ 0,5 µm	Promedio	6942	3810	1917	
		Desviación Estándar (SD)	741	475	545	
		Límite de Confianza LCS 95%	7547	4198	2362	
	Estática: 29 300 partículas/m ³ ≥ 5 µm	Promedio	106	89	104	
		Límite de Confianza LCS 95%	44	52	52	
		Desviación Estándar (SD)	142	131	147	
	(Cp) 0,5 µm >1.45			1385.44*		
	(Cpk) 0,5 µm			NA**		
	(Cp) 5 µm >1.45			3142.66*		
	(Cpk) 5 µm			NA**		
Temperatura	22 °C ± 2°C		22.0	21.9	21.7	
	(Cp) >1.45			4.36		
	(Cpk) >1.5			4.65		
Humedad relativa	30-40%		36.8	36.6	35.6	
	(Cp) >1.45			2.59		
	(Cpk) >1.5			3.28		
Control microbiológico	Alerta (UFC/4Horas)	Acción (UFC/4Horas)	0	0	0	
	50	100				
	(Cp) >1.45			0		
	(Cpk) >1.5			0		
Presión diferencial	S207/S208	(20± 3) Pa	19	20	20	
	(Cp) >1.45			1.73		
	(Cpk) >1.5			1.53		
	S207/S209	(20± 3) Pa	22	23	23	
	(Cp) >1.45			1.73		
	(Cpk) >1.5			3.27		
Velocidad de Impulsión	0,45 m/seg ± 20% (0.360- 0.54)		0.47	0.47	0.46	
	(Cp) >1.45			3		
	(Cpk) >1.5			6.66		
Caudal de Impulsión	1200 m ³ /h ± 20% (960 – 1440)		1404.36	1404.36	1374.48	
	(Cp) >1.45			3.22		
	(Cpk) >1.5			5.32		
Cambios de aire por hora	≥ 20 cambios/hora		24	24	23	
	(Cp) >1.45			2.69*		
	(Cpk)			NA**		
Prueba de Integridad	<0,01%		Conforme			
Dirección y flujo de Aire	Flujo Turbulento (Los patrones de flujo de aire no son uniformes dentro del área)			Conforme		

* Este valor corresponde a CpS

**No aplicable porque sólo existe un límite de especificación

Tabla XXIX. Resultados de Sala S210

S210 – PASO 1						
UTA	Tipo	Estado de Sala	Área (m2)	Volumen (m3)		
S02	Flujo Turbulento	At Rest	2.8	8.5		
DETERMINACIÓN	LÍMITES			ESTÁTICA		
				1er día	2do día	3er día
Número de partículas en el aire	Estática: no más de 3 520 000 partículas/m ³ ≥ 0,5 µm	Promedio		2277	1804	692
		Desviación Estándar (SD)		627	675	404
		Límite de Confianza LCS 95%		2789	2355	1022
	Estática: 29 300 partículas/m ³ ≥ 5 µm	Promedio		81	114	72
		Límite de Confianza LCS 95%		33	22	40
		Desviación Estándar (SD)		108	132	105
	(Cp) 0,5 µm >1.45			4324.04*		
	(Cpk) 0,5 µm			NA**		
	(Cp) 5 µm >1.45			1320.96*		
(Cpk) 5 µm			NA**			
Temperatura	22 °C ± 2°C		20.6	20.7	21.1	
	(Cp) >1.45		2.51			
	(Cpk) >1.5		4.03			
Humedad relativa	30-40%		38.9	38.1	38.0	
	(Cp) >1.45		3.37			
	(Cpk) >1.5		5.63			
Control microbiológico	Alerta (UFC/4Horas)	Acción (UFC/4Horas)	0	2	0	
	50	100				
	(Cp) >1.45			7.21		
	(Cpk) >1.5			28.67		
Presión diferencial	S210/S232	(10± 3) Pa	11	10	10	
	(Cp) >1.45			1.73		
	(Cpk) >1.5			1.92		
	S210/S187	(10± 3) Pa	10	11	11	
	(Cp) >1.45			1.73		
	(Cpk) >1.5			2.11		
Velocidad de Impulsión	0,45 m/seg ± 20% (0.360- 0.54)		0.53	0.52	0.50	
	(Cp) >1.45			3		
	(Cpk) >1.5			8.33		
Caudal de Impulsión	400 m ³ /h ± 20% 320 – 480)		457.92	449.28	432	
	(Cp) >1.45			13.88		
	(Cpk) >1.5			22.94		
Cambios de aire por hora	≥ 20 cambios/hora		36	36	34	
	(Cp) >1.45			2.69*		
	(Cpk)			NA**		
Prueba de Integridad	<0,01%		Conforme			
Dirección y flujo de Aire	Flujo Turbulento (Los patrones de flujo de aire no son uniformes dentro del área)			Conforme		

* Este valor corresponde a CpS

**No aplicable porque sólo existe un límite de especificación

Tabla XXX. Resultados de Sala S211

S211 – GRANEL 2					
UTA	Tipo	Estado de Sala	Área (m2)	Volumen (m3)	
S02	Flujo Turbulento	At Rest	14.6	43.3	
DETERMINACIÓN	LÍMITES		ESTÁTICA		
			1er día	2do día	3er día
Número de partículas en el aire	Estática: no más de 3 520 000 partículas/m3 ≥ 0,5 µm	Promedio	10224	12223	11812
		Desviación Estándar (SD)	2735	3523	901
		Límite de Confianza LCS 95%	12457	15099	12547
	Estática: 29 300 partículas/m3 ≥ 5 µm	Promedio	1192	1106	1071
		Límite de Confianza LCS 95%	281	349	181
		Desviación Estándar (SD)	1421	1390	1219
	(Cp) 0,5 µm >1.45		3323.55*		
	(Cpk) 0,5 µm		NA**		
	(Cp) 5 µm >1.45		452.52*		
	(Cpk) 5 µm		NA**		
Temperatura	22 °C ± 2°C		21.2	20.7	20.7
	(Cp) >1.45		2.30		
	(Cpk) >1.5		3.61		
Humedad relativa	30-40%		38.3	38.9	38.0
	(Cp) >1.45		3.63		
	(Cpk) >1.5		6.11		
Control microbiológico	Alerta (UFC/4Horas)	Acción (UFC/4Horas)	0	4	0
	50	100			
	(Cp) >1.45		3.60		
	(Cpk) >1.5		14.64		
Presión diferencial	S211/S232	NA	NA	NA	NA
	(Cp) >1.45		NA	NA	NA
	(Cpk) >1.5		NA	NA	NA
Velocidad de Impulsión	0,45 m/seg ± 20% (0.360- 0.54)		0.50	0.51	0.52
	(Cp) >1.45		2.59		
	(Cpk) >1.5		5.38		
Caudal de Impulsión	900 m³/h ± 20% (720 – 1080)		1059.84	1036.8	1013.76
	(Cp) >1.45		13.88		
	(Cpk) >1.5		22.94		
Cambios de aire por hora	≥ 20 cambios/hora		24	24	23
	(Cp) >1.45		2.69		
	(Cpk)		NA**		
Prueba de Integridad	<0,01%		Conforme		
Dirección y flujo de Aire	Flujo Turbulento (Los patrones de flujo de aire no son uniformes dentro del área)		Conforme		

* Este valor corresponde a CpS

**No aplicable porque sólo existe un límite de especificación

Tabla XXXI. Resultados de Sala S212

S212 – CAPSULADORA 1						
UTA	Tipo	Estado de Sala	Área (m2)	Volumen (m3)		
S02	Flujo Turbulento	At Rest	18.7	73.4		
DETERMINACIÓN	LÍMITES			ESTÁTICA		
				1er día	2do día	3er día
Número de partículas en el aire	Estática: no más de 3 520 000 partículas/m3 ≥ 0,5 µm	Promedio	7755	11369	8415	
		Desviación Estándar (SD)	2269	1042	1686	
		Límite de Confianza LCS 95%	9607	12220	9792	
	Estática: 29 300 partículas/m3 ≥ 5 µm	Promedio	2904	1723	3828	
		Límite de Confianza LCS 95%	956	463	5466	
		Desviación Estándar (SD)	3685	2101	8292	
	(Cp) 0,5 µm >1.45			1824.25*		
	(Cpk) 0,5 µm			NA**		
	(Cp) 5 µm >1.45			25.09*		
	(Cpk) 5 µm			NA**		
Temperatura	22 °C ± 2°C		20.6	20.5	20.4	
	(Cp) >1.45		3.24			
	(Cpk) >1.5		11.66			
Humedad relativa	30-40%		36.6	36.3	35.6	
	(Cp) >1.45		6.66			
	(Cpk) >1.5		4.00			
Control microbiológico	Alerta (UFC/4Horas)	Acción (UFC/4Horas)	0	0	2	
	50	100				
	(Cp) >1.45		7.21			
	(Cpk) >1.5		28.67			
Presión diferencial	S212/S213	(20± 3) Pa	22	22	22	
	(Cp) >1.45		1.73			
	(Cpk) >1.5		5.00			
	S212/S214	(20± 3) Pa	21	22	21	
	(Cp) >1.45		1.73			
	(Cpk) >1.5		4.81			
Velocidad de Impulsión	0,45 m/seg ± 20% (0.360- 0.54)		0.50	0.51	0.51	
	(Cp) >1.45		5.19			
	(Cpk) >1.5		3.07			
Caudal de Impulsión	1500 m³/h ± 20% (1200 – 1800)		1152	936.36	936.36	
	(Cp) >1.45		7.50			
	(Cpk) >1.5		12.39			
Cambios de aire por hora	≥ 20 cambios/hora		29	28	29	
	(Cp) >1.45		5.00			
	(Cpk)		NA**			
Prueba de Integridad	<0,01%		Conforme			
Dirección y flujo de Aire	Flujo Turbulento (Los patrones de flujo de aire no son uniformes dentro del área)			Conforme		

* Este valor corresponde a CpS

**No aplicable porque sólo existe un límite de especificación

Tabla XXXII. Resultados de Sala S218

S218- CAPSULADORA 2						
UTA	Tipo	Estado de Sala	Área (m ²)	Volumen (m ³)		
S02	Flujo Turbulento	At Rest	4.0	12.0		
DETERMINACIÓN	LÍMITES			ESTÁTICA		
				1er día	2do día	3er día
Número de partículas en el aire	Estática: no más de 3 520 000 partículas/m ³ ≥ 0,5 µm	Promedio	9274	10502	5603	
		Desviación Estándar (SD)	2974	1700	1548	
		Límite de Confianza LCS 95%	11702	11889	6866	
	Estática: 29 300 partículas/m ³ ≥ 5 µm	Promedio	880	727	731	
		Límite de Confianza LCS 95%	232	246	241	
		Desviación Estándar (SD)	1069	927	927	
	(Cp) 0,5 µm >1.45			1377.61*		
	(Cpk) 0,5 µm			NA**		
	(Cp) 5 µm >1.45			327.06*		
	(Cpk) 5 µm			NA**		
Temperatura	22 °C ± 2°C		21.5	21.8	20.2	
	(Cp) >1.45		3.20			
	(Cpk) >1.5		3.89			
Humedad relativa	30-40%		37.0	38.0	36.9	
	(Cp) >1.45		2.73			
	(Cpk) >1.5		4.00			
Control microbiológico	Alerta (UFC/4Horas)	Acción (UFC/4Horas)	0	0	0	
	50	100				
	(Cp) >1.45		8.33			
	(Cpk) >1.5		33			
Presión Diferencial	S218/S219	(20± 3) Pa	21	21	22	
	(Cp) >1.45		1.73			
	(Cpk) >1.5		4.81			
	S218/S220	(20± 3) Pa	19	20	19	
	(Cp) >1.45		1.73			
	(Cpk) >1.5		3.27			
Velocidad de Impulsión	0,45 m/seg ± 20% (0.360- 0.54)		0.53	0.54	0.53	
	(Cp) >1.45		5.19			
	(Cpk) >1.5		10.00			
Caudal de Impulsión	1500 m ³ /h ± 20% (1200 – 1800)		1221.12	1244.16	1221.12	
	(Cp) >1.45		5.63			
	(Cpk) >1.5		17.48			
Cambios de aire por hora	≥ 20 cambios/hora		22	22	22	
	(Cp) >1.45		5.00			
	(Cpk)		NA**			
Prueba de Integridad	<0,01%		Conforme			
Dirección y flujo de Aire	Flujo Turbulento (Los patrones de flujo de aire no son uniformes dentro del área)			Conforme		

* Este valor corresponde a CpS

**No aplicable porque sólo existe un límite de especificación

Tabla XXXIII. Resultados de Sala S222

S222- MEZCLA						
UTA	Tipo	Estado de Sala	Área (m ²)	Volumen (m ³)		
S02	Flujo Turbulento	At Rest	15.8	47.3		
DETERMINACIÓN	LÍMITES			ESTÁTICA		
				1er día	2do día	3er día
Número de partículas en el aire	Estática: no más de 3 520 000 partículas/m ³ ≥ 0,5 µm	Promedio	3744	3785	1994	
		Desviación Estándar (SD)	1261	420	557	
		Límite de Confianza LCS 95%	4774	4128	2449	
	Estática: 29 300 partículas/m ³ ≥ 5 µm	Promedio	373	318	272	
		Límite de Confianza LCS 95%	203	130	152	
		Desviación Estándar (SD)	539	424	396	
	(Cp) 0,5 µm >1.45			3439.76*		
	(Cpk) 0,5 µm			NA**		
	(Cp) 5 µm >1.45			573.08*		
	(Cpk) 5 µm			NA**		
Temperatura	22 °C ± 2°C		20.7	20.9	20.6	
	(Cp) >1.45		4.36			
	(Cpk) >1.5		7.12			
Humedad relativa	30-40%		38.3	38.1	37.9	
	(Cp) >1.45		8.33			
	(Cpk) >1.5		13.5			
Control microbiológico	Alerta (UFC/4Horas)	Acción (UFC/4Horas)	0	0	1	
	50	100				
	(Cp) >1.45		14.43			
	(Cpk) >1.5		57.54			
Presión Diferencial	S222/S223	(20± 3) Pa	20	20	21	
	(Cp) >1.45		1.73			
	(Cpk) >1.5		4.42			
	S222/S224	(20± 3) Pa	20	21	20	
	(Cp) >1.45		1.73			
	(Cpk) >1.5		4.42			
Velocidad de Impulsión	0,45 m/seg ± 20% (0.360- 0.54)		0.51	0.50	0.51	
	(Cp) >1.45		2.59			
	(Cpk) >1.5		5.00			
Caudal de Impulsión	900 m ³ /h ± 20% (720 – 1080)		1059.84	1036.8	1013.76	
	(Cp) >1.45		5.63			
	(Cpk) >1.5		17.48			
Cambios de aire por hora	≥ 20 cambios/hora		22	22	21	
	(Cp) >1.45		1.85			
	(Cpk)		NA**			
Prueba de Integridad	<0,01%		Conforme			
Dirección y flujo de Aire	Flujo Turbulento (Los patrones de flujo de aire no son uniformes dentro del área)			Conforme		

* Este valor corresponde a CpS

**No aplicable porque sólo existe un límite de especificación

Tabla XXXIV. Resultados de Sala S225

S225 LLENADO DE FRASCOS						
UTA	Tipo	Estado de Sala	Área (m ²)	Volumen (m ³)		
S02	Flujo Turbulento	At Rest	12.0	36		
DETERMINACIÓN	LÍMITES			ESTÁTICA		
				1er día	2do día	3er día
Número de partículas en el aire	Estática: no más de 3 520 000 partículas/m ³ ≥ 0,5 µm	Promedio		7904	8576	8215
		Desviación Estándar (SD)		3890	3182	2533
		Límite de Confianza LCS 95%		11081	11174	10283
	Estática: 29 300 partículas/m ³ ≥ 5 µm	Promedio		417	1377	1286
		Límite de Confianza LCS 95%		119	372	811
		Desviación Estándar (SD)		515	1681	1948
	(Cp) 0,5 µm >1.45			10442.06*		
	(Cpk) 0,5 µm			NA**		
	(Cp) 5 µm >1.45			58.91*		
	(Cpk) 5 µm			NA**		
Temperatura	22 °C ± 2°C		21.0	20.9	20.9	
	(Cp) >1.45		11.54			
	(Cpk) >1.5		17.70			
Humedad relativa	30-40%		38.3	37.8	38.5	
	(Cp) >1.45		4.62			
	(Cpk) >1.5		7.58			
Control microbiológico	Alerta (UFC/4Horas)	Acción (UFC/4Horas)	0	0	1	
	50	100				
	(Cp) >1.45		14.43			
	(Cpk) >1.5		57.54			
Presión Diferencial	S225/S226	(10± 3) Pa	10	11	10	
	(Cp) >1.45		1.73			
	(Cpk) >1.5		1.53			
	S225/S227	(10± 3) Pa	9	9	10	
	(Cp) >1.45		1.73			
	(Cpk) >1.5		2.11			
Velocidad de Impulsión	0,45 m/seg ± 20% (0.360- 0.54)		0.45	0.46	0.45	
	(Cp) >1.45		1.73			
	(Cpk) >1.5		3.27			
Caudal de Impulsión	900 m ³ /h ± 20% (720 – 1080)		1036.8	1059.84	1036.8	
	(Cp) >1.45		3.75			
	(Cpk) >1.5		11.63			
Cambios de aire por hora	≥ 20 cambios/hora		29	29	29	
	(Cp) >1.45		2.11			
	(Cpk)		NA**			
Prueba de Integridad	<0,01%		Conforme			
Dirección y flujo de Aire	Flujo Turbulento (Los patrones de flujo de aire no son uniformes dentro del área)			Conforme		

* Este valor corresponde a CpS

**No aplicable porque sólo existe un límite de especificación

Tabla XXXV. Resultados de Sala S229

S229 TABLETEADO						
UTA	Tipo	Estado de Sala	Área (m ²)	Volumen (m ³)		
S02	Flujo Turbulento	At Rest	12.0	36.0		
DETERMINACIÓN	LÍMITES			ESTÁTICA		
				1er día	2do día	3er día
Número de partículas en el aire	Estática: no más de 3 520 000 partículas/m ³ ≥ 0,5 µm	Promedio	7144	3785	2403	
		Desviación Estándar (SD)	1122	420	850	
		Límite de Confianza LCS 95%	8060	4128	3097	
	Estática: 29 300 partículas/m ³ ≥ 5 µm	Promedio	1310	928	1017	
		Límite de Confianza LCS 95%	411	339	256	
		Desviación Estándar (SD)	1646	1205	1226	
	(Cp) 0,5 µm >1.45			1441.84		
	(Cpk) 0,5 µm			NA**		
	(Cp) 5 µm >1.45			141.16		
	(Cpk) 5 µm			NA**		
Temperatura	22 °C ± 2°C		20.7	20.6	20.7	
	(Cp) >1.45		11.54			
	(Cpk) >1.5		19.24			
Humedad relativa	30-40%		37.4	37.8	38.3	
	(Cp) >1.45		3.69			
	(Cpk) >1.5		5.59			
Control microbiológico	Alerta (UFC/4Horas)	Acción (UFC/4Horas)	0	3	0	
	50	100				
	(Cp) >1.45		4.81			
	(Cpk) >1.5		19.05			
Presión Diferencial	S229/S230	(20± 3) Pa	20	21	20	
	(Cp) >1.45		1.73			
	(Cpk) >1.5		1.53			
	S229/S231	(20± 3) Pa	21	20	21	
	(Cp) >1.45		1.73			
	(Cpk) >1.5		1.34			
Velocidad de Impulsión	0,45 m/seg ± 20% (0.360- 0.54)		0.46	0.45	0.46	
	(Cp) >1.45		2.59			
	(Cpk) >1.5		6.54			
Caudal de Impulsión	900 m ³ /h ± 20% (720 – 1080)		1059.84	1036.8	1059.84	
	(Cp) >1.45		3.75			
	(Cpk) >1.5		11.63			
Cambios de aire por hora	≥ 20 cambios/hora		29	29	29	
	(Cp) >1.45		2.11			
	(Cpk)		NA**			
Prueba de Integridad	<0,01%		Conforme			
Dirección y flujo de Aire	Flujo Turbulento (Los patrones de flujo de aire no son uniformes dentro del área)			Conforme		

* Este valor corresponde a CpS

**No aplicable porque sólo existe un límite de especificación

Tabla XXXVI. Resultados de Sala S232

S232 PASILLO SÓLIDOS BH					
UTA	Tipo	Estado de Sala	Área (m ²)	Volumen (m ³)	
S02	Flujo Turbulento	At Rest	69.0	207.0	
DETERMINACIÓN	LÍMITES		ESTÁTICA		
			1er día	2do día	3er día
Número de partículas en el aire	Estática: no más de 3 520 000 partículas/m ³ ≥ 0,5 µm	Promedio	7714	4834	3695
		Desviación Estándar (SD)	1263	1720	2304
		Límite de Confianza LCS 95%	8745	6239	5576
	Estática: 29 300 partículas/m ³ ≥ 5 µm	Promedio	564	494	508
		Límite de Confianza LCS 95%	220	294	240
		Desviación Estándar (SD)	744	734	704
	(Cp) 0,5 µm >1.45		200.07*		
	(Cpk) 0,5 µm		NA**		
	(Cp) 5 µm >1.45		76.93*		
	(Cpk) 5 µm		NA**		
Temperatura	22 °C ± 2°C		20.9	20.8	21.1
	(Cp) >1.45		4.36		
	(Cpk) >1.5		6.69		
Humedad relativa	30-40%		36.1	36.3	36.3
	(Cp) >1.45		14.43		
	(Cpk) >1.5		17.99		
Control microbiológico	Alerta (UFC/4Horas)	Acción (UFC/4Horas)	4	3	3
	50	100			
	(Cp) >1.45		14.43		
	(Cpk) >1.5		55.81		
Presión Diferencial	S232/S210	(10± 3) Pa	9	10	9
	(Cp) >1.45		1.73		
	(Cpk) >1.5		2.11		
	S232/S221	(10± 3) Pa	10	11	10
	(Cp) >1.45		1.73		
	(Cpk) >1.5		1.53		
Velocidad de Impulsión	2.0 m/seg ± 20% (1.6- 2.4)		2.22	2.24	2.22
	(Cp) >1.45		5.76		
	(Cpk) >1.5		12.54		
Caudal de Impulsión	4800 m ³ /h ± 20% (3840 – 5760)		5378.4	5079.6	5378.4
	(Cp) >1.45		6.19		
	(Cpk) >1.5		30.41		
Cambios de aire por hora	≥ 20 cambios/hora		32	32	32
	(Cp) >1.45		2.11		
	(Cpk)		NA**		
Prueba de Integridad	<0,01%		Conforme		
Dirección y flujo de Aire	Flujo Turbulento (Los patrones de flujo de aire no son uniformes dentro del área)		Conforme		

* Este valor corresponde a CpS

**No aplicable porque sólo existe un límite de especificación

10. Se realizaron las cartas de control para todas las salas evaluadas y de acuerdo al parámetro ambiental medido, sin embargo para el TEG solo se anexaron los gráficos de salas: S200 llenado de sobres 1; S222 mezcla; S229 tableado, por considerarse las áreas limpias más críticas durante los procesos de fabricación de formas farmacéuticas sólidas, ya que en estas el producto queda expuesto a los parámetros físicos y microbiológicos. Se puede observar desde el gráfico número 1 hasta el 27, las cartas de control para los promedios de los parámetros evaluados (temperatura, humedad relativa, presión diferencial, partículas, velocidad/ caudal de impulsión y cambios de aires/hora) para los ambientes sujetos a las actividades de calificación del desempeño, se encuentran dentro de los límites de control superior e inferior, por tanto las variables ambientales están dentro de control estadístico (estables).

S200 Llenado Sobres 1

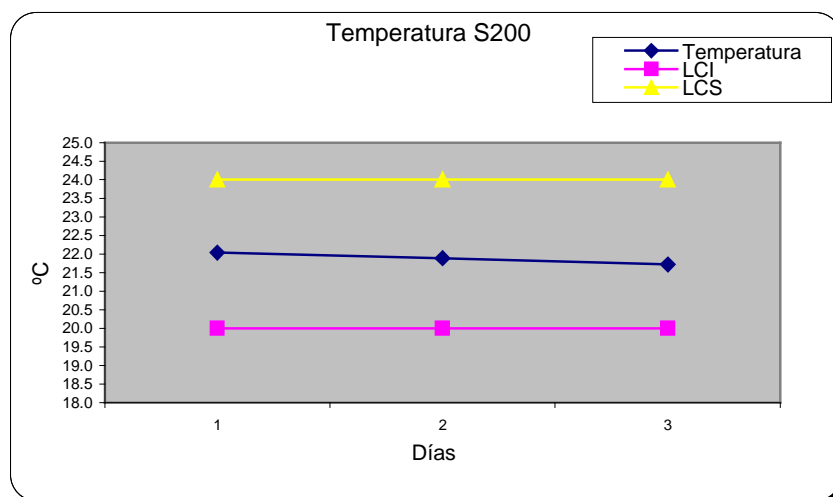


Gráfico 1. Temperatura S200

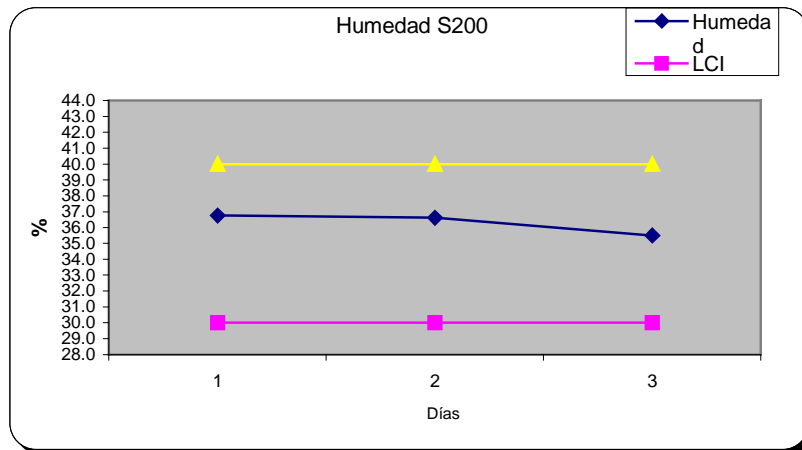


Gráfico 2. Humedad S200

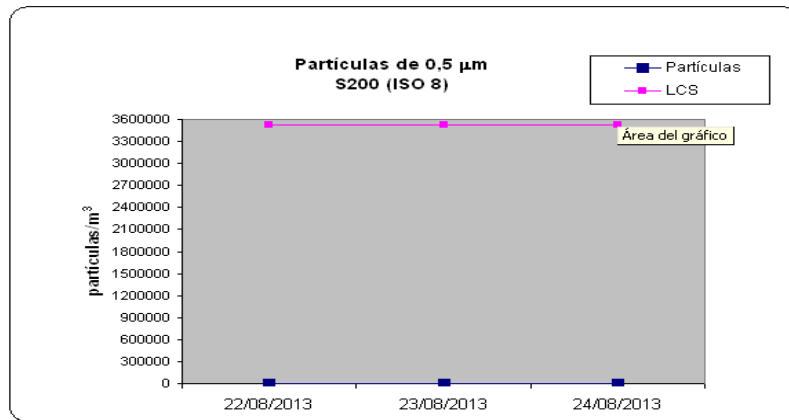


Gráfico 3. Partículas de 0,5 um S200

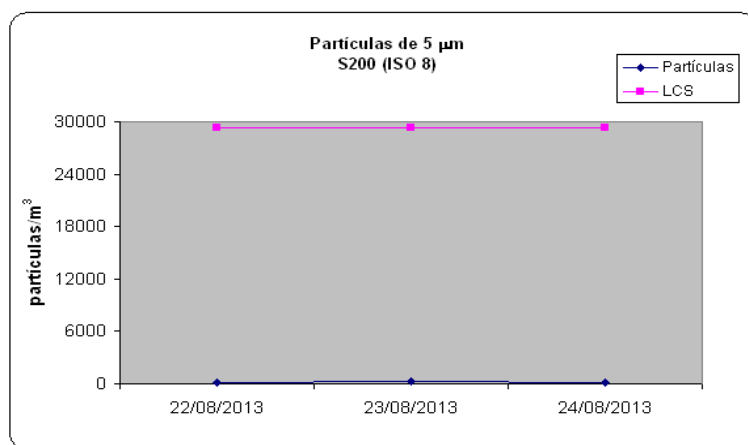


Gráfico 4. Partículas de 5 um S200

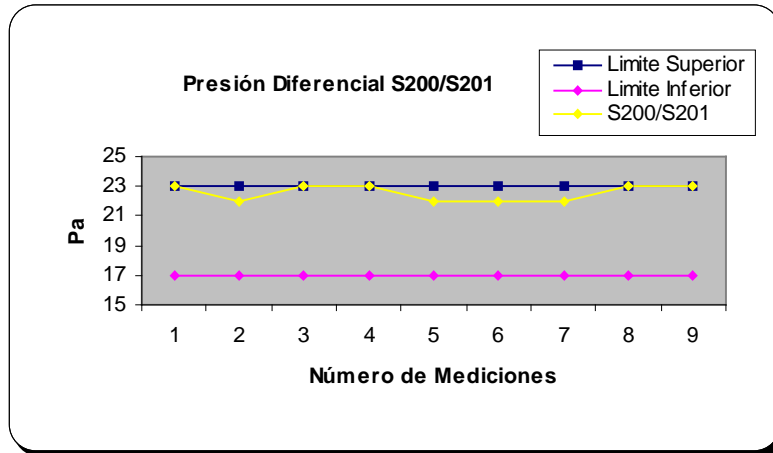


Gráfico 5. Presión Diferencial S200/S201

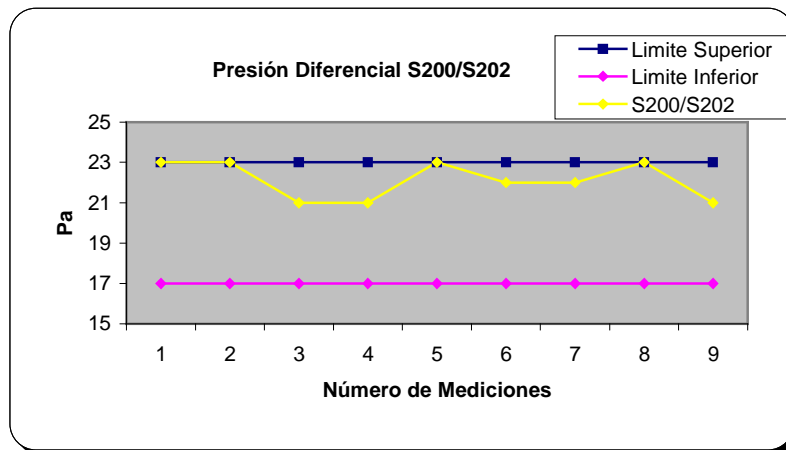


Gráfico 6. Presión Diferencial S200/S202

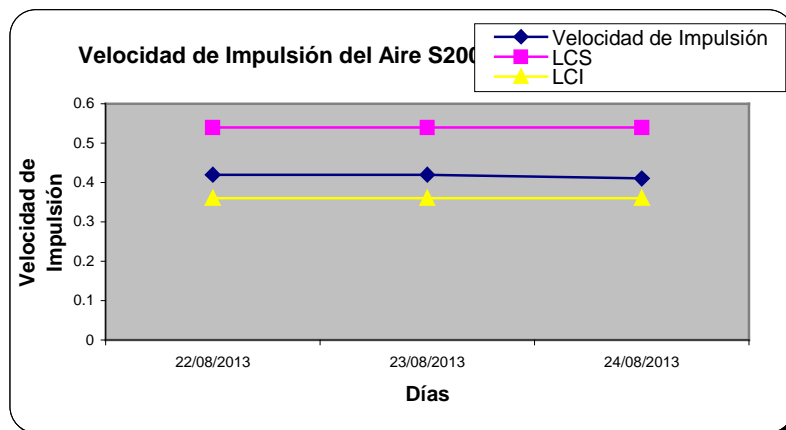


Gráfico 7. Velocidad de Impulsión S200

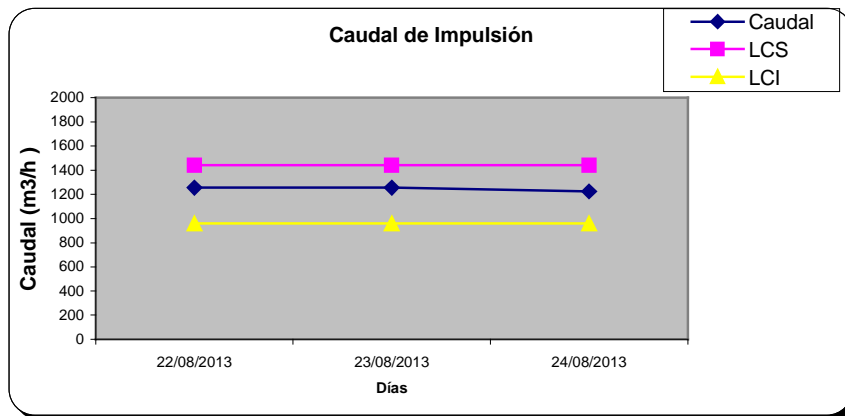


Gráfico 8. Caudal de Impulsión S200

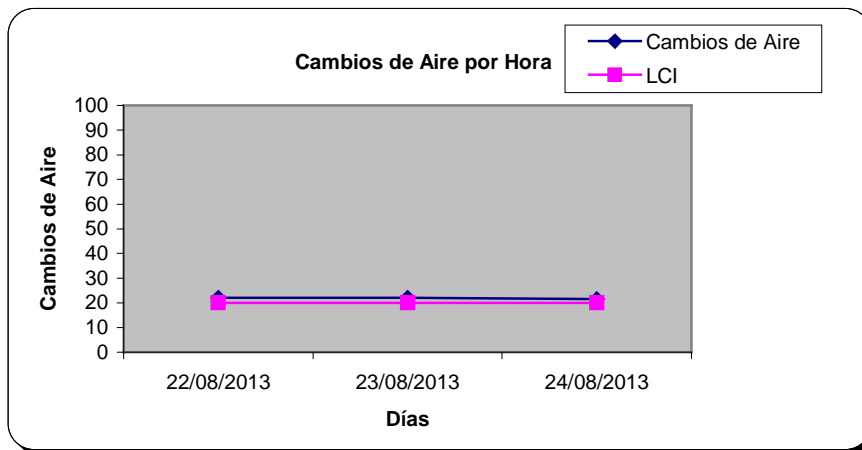


Gráfico 9. Cambios de Aire/ Hora S200

S222 Mezcla

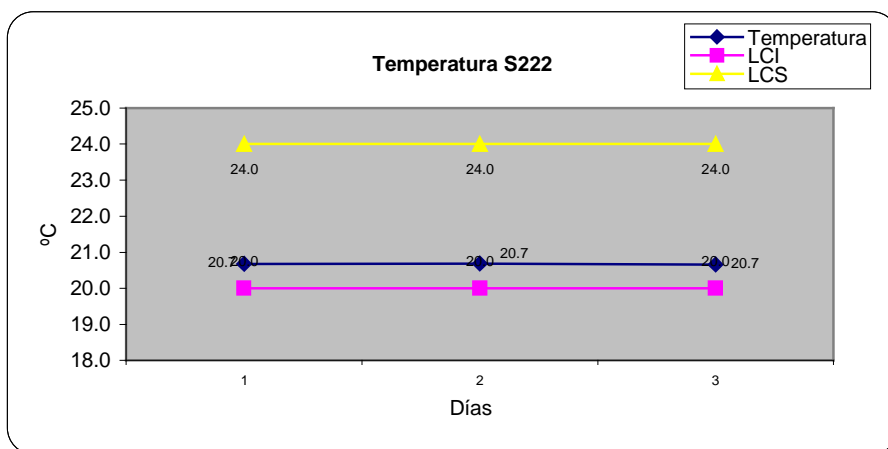


Gráfico 10. Temperatura S222

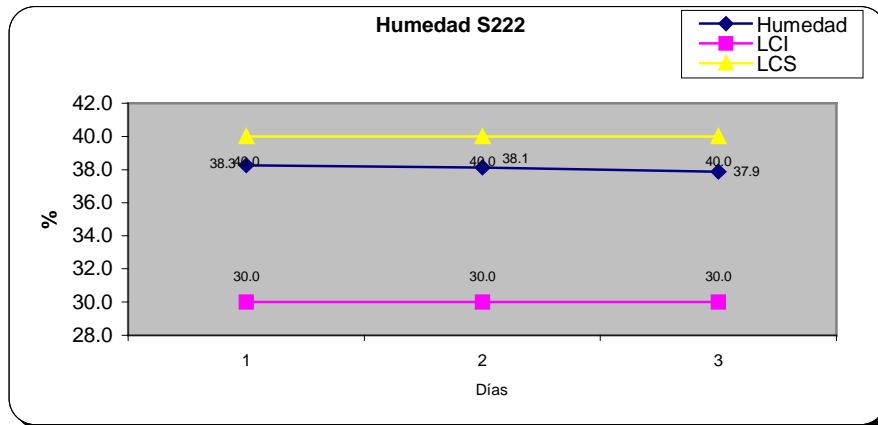


Gráfico 11. Humedad S222

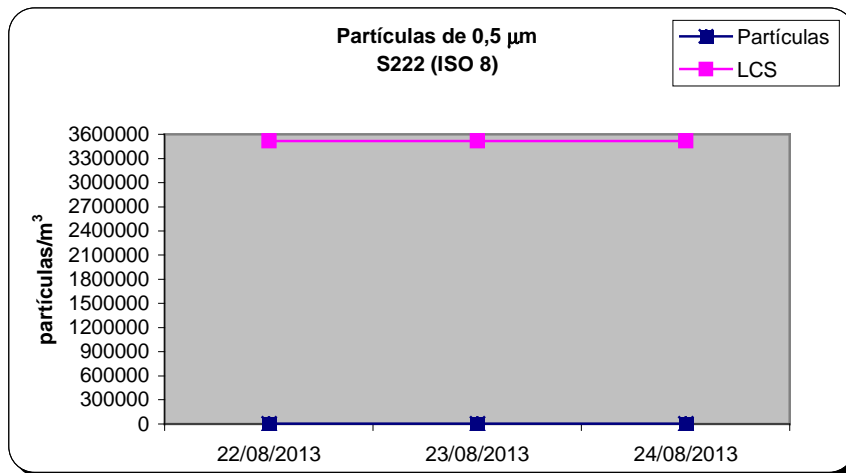


Gráfico 12. Partículas de 0,5 µm S222

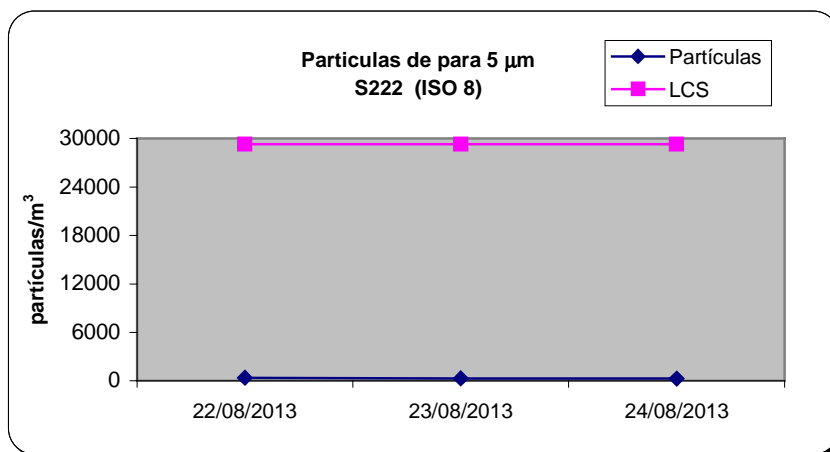


Gráfico 13. Partículas de 5 µm S222

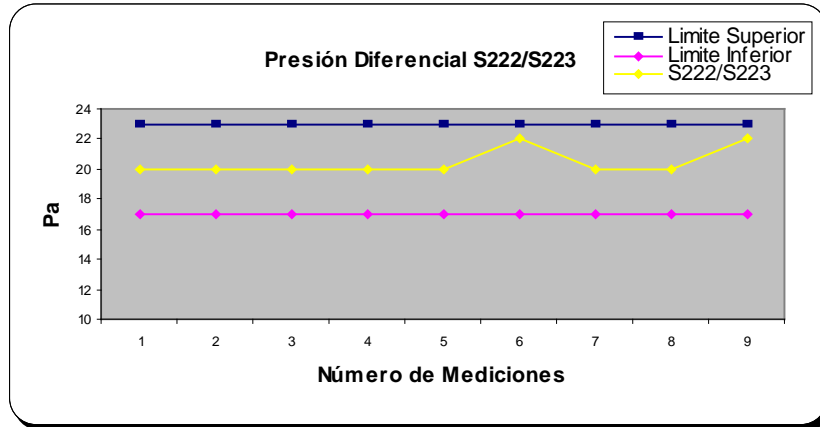


Gráfico 14. Presión Diferencial S222/S223

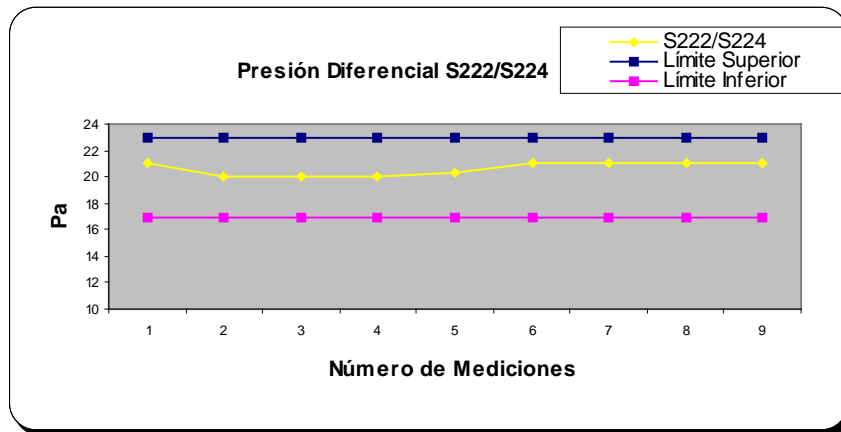


Gráfico 15. Presión Diferencial S222/S224

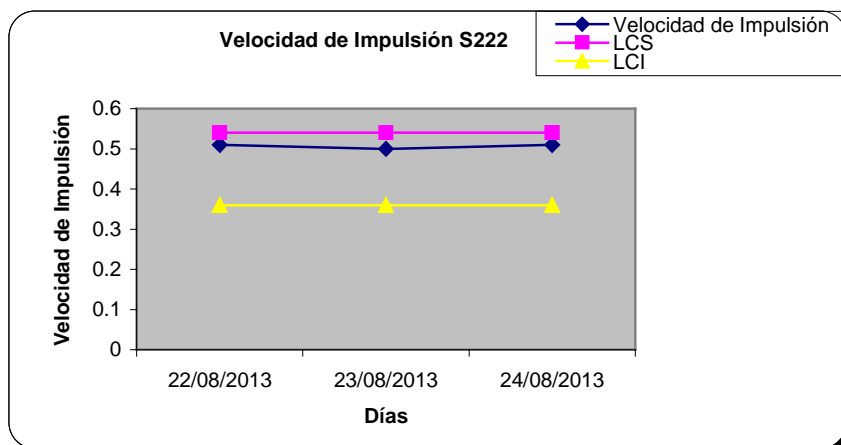


Gráfico 16. Velocidad de Impulsión S222

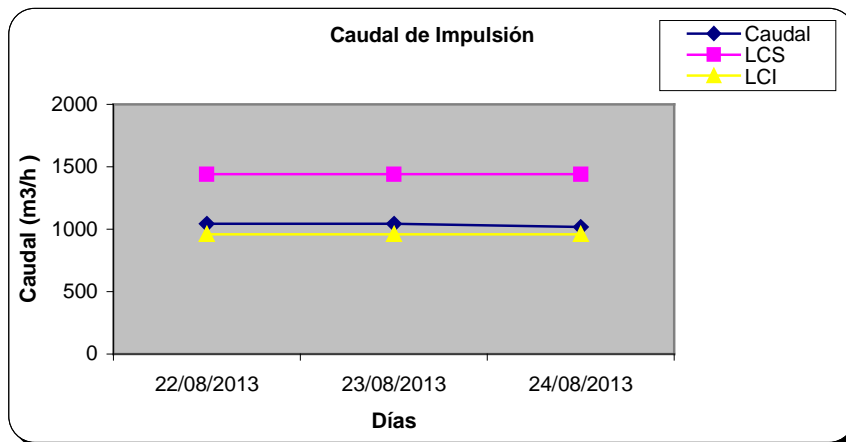


Gráfico 17. Caudal de Impulsión S22

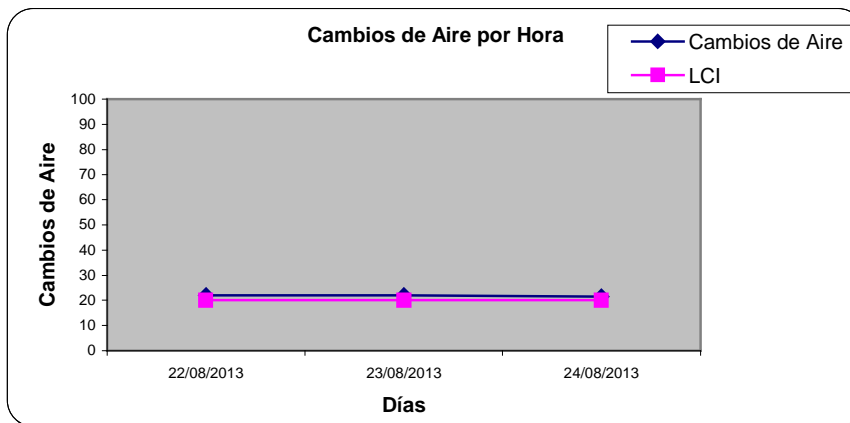


Gráfico 18. Cambios de Aires/ Hora S22

S229 Tableteado

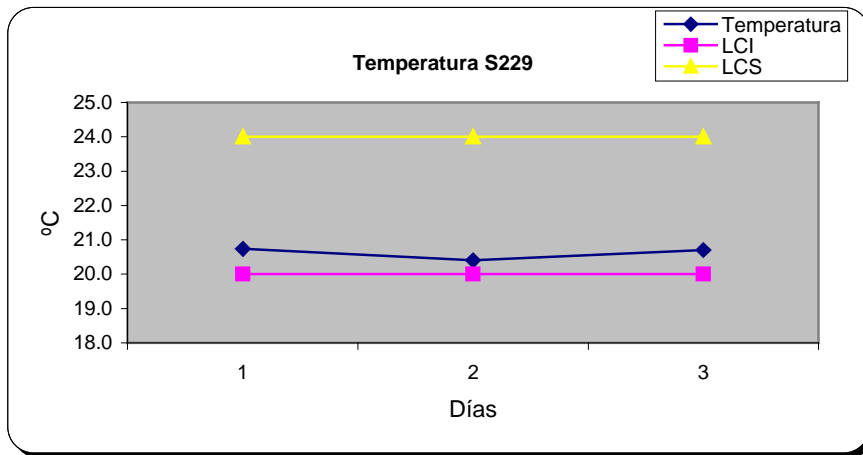


Gráfico 19. Temperatura S229

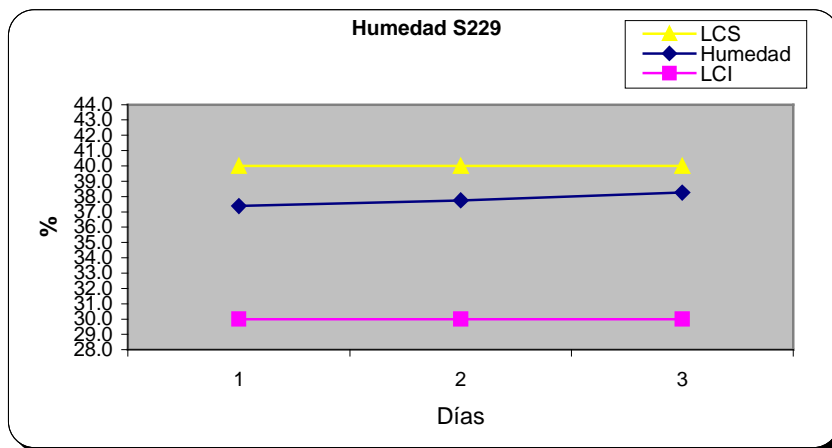


Gráfico 20. Humedad S229

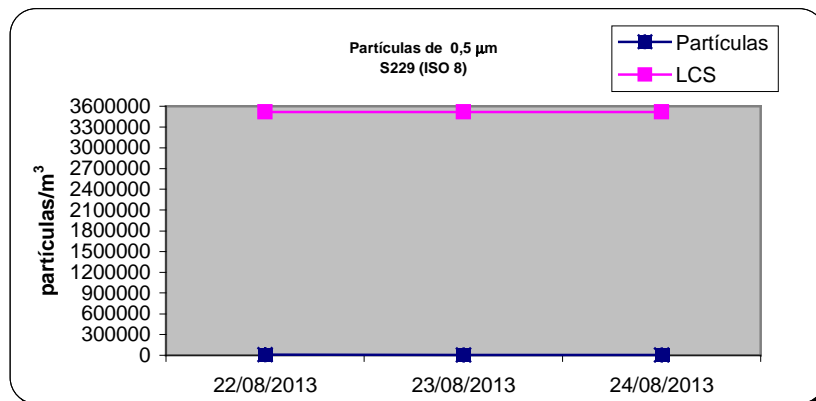


Gráfico 21. Partículas de 0,5 um S229

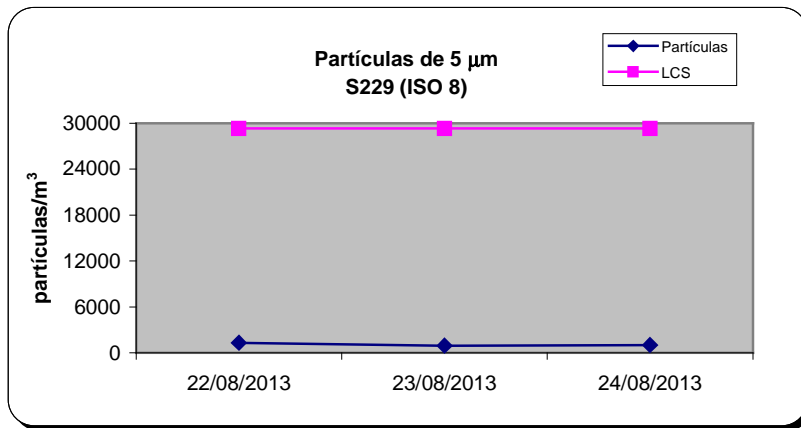


Gráfico 22. Partículas de 5 um S229

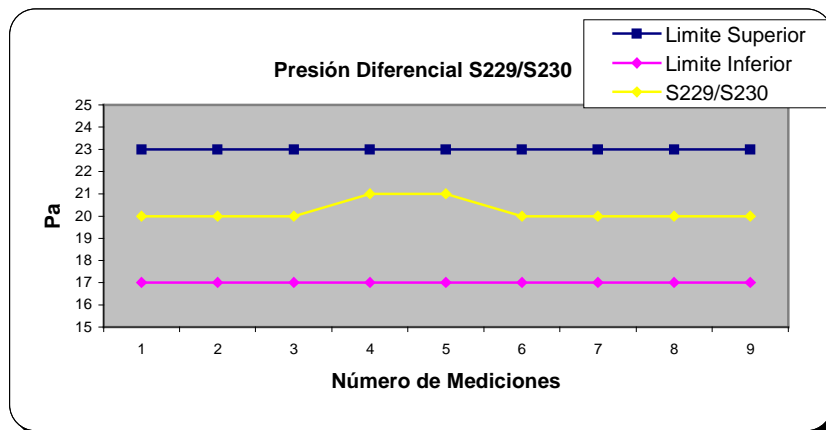


Gráfico 23. Presión Diferencial S229/S230

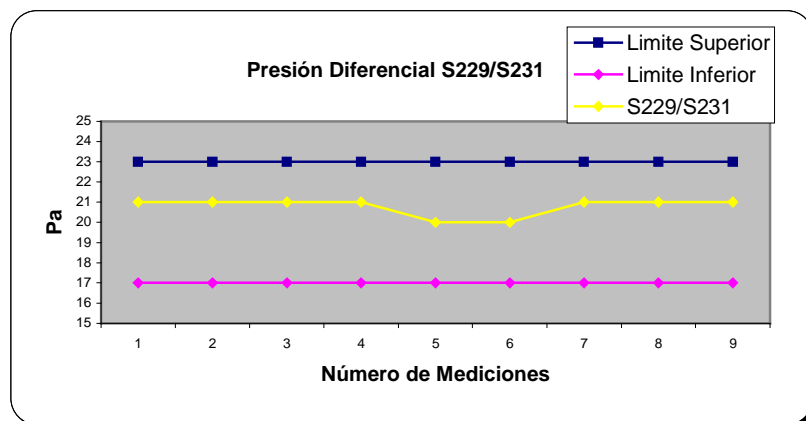


Gráfico 24. Presión Diferencial S229/S231

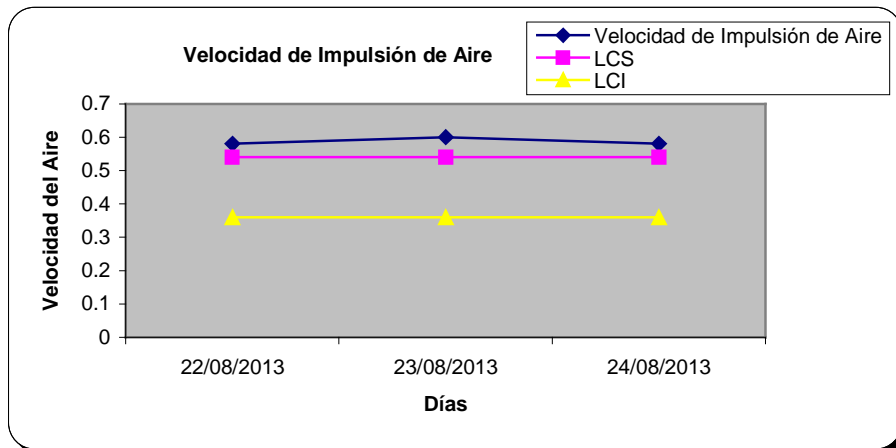


Gráfico 25. Velocidad de Impulsión S229

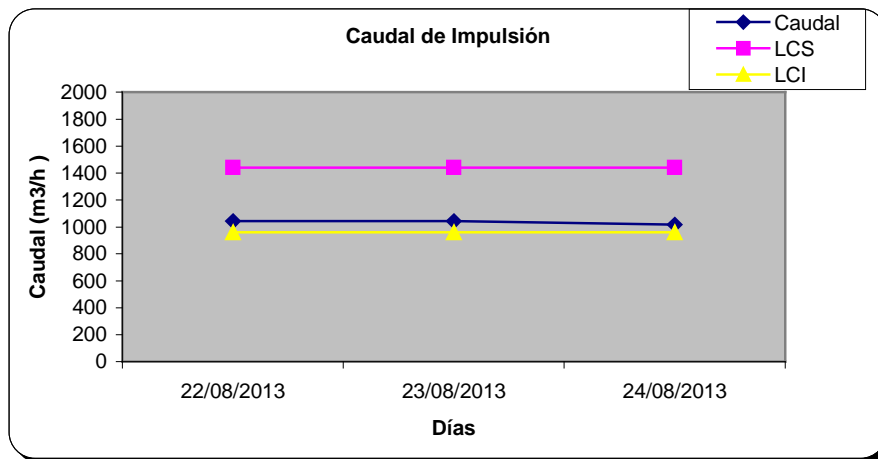


Gráfico 26. Caudal de Impulsión S229

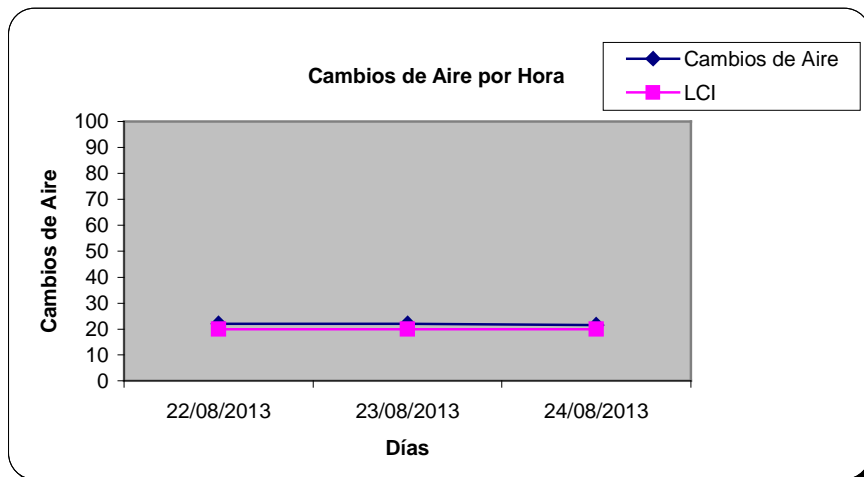


Gráfico 27. Cambios de Aires/ Hora S229

4.5. Programa de mantenimiento del estado validado

A continuación se muestra el plan de monitoreo ambiental establecido de acuerdo a lo recomendado por las normativas internacionales, sobre las cuales se apoyó el estudio de calificación (ISO 14644-1, 2,3 y El informe 40 de la OMS). Este plan contempla los parámetros ambientales evaluados en la calificación, la frecuencia en la cual deben ejecutarse las pruebas y los POES asociados a las variables ambientales a medir. Este plan permitirá demostrar el mantenimiento del estado validado, asegurando que las áreas de fabricación de formas sólidas farmacéuticas no estériles se mantienen bajo control y son aptas para las actividades rutinarias de producción.

El Plan de monitoreo ambiental se describe en la tabla XXXVII.

Tabla XXXVII. Plan de Monitoreo Ambiental

Prueba	Frecuencia	Procedimiento
Contaje de partículas	Mensual	P-GC-077 "Monitoreo de partículas en las áreas de producción"
Temperatura y humedad	Dos veces al día (mañana y tarde)	P-PD-012 "Control de temperatura y humedad"
Presión diferencial	Dos veces al día (mañana y tarde)	P-PD-015 "Control de presión diferencial"
Velocidad de impulsión y Caudal de aire	12 meses	P-VA-006 "Velocidad y uniformidad de flujo de aire"
Cambios de aire por hora	12 meses	P-VA-003 "Determinación del número de cambios de aire por hora"
Integridad en los filtros	24 meses	P-VA-002 "Determinación de la Integridad de los filtros HEPA"
Dirección y flujo de aire	24 meses	P-VA-007 "Paralelismo y patrones de distribución del flujo de aire"
Monitoreo Microbiológico por placas	- Durante los procesos de fabricación. - Después de la limpieza profunda al final de mes.	P-GC-024 "Muestreo ambiental de salas con placas de exposición"

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

1. El trabajo de investigación experimental y el desarrollo del proceso de calificación de desempeño en condición de reposo de las áreas de baja humedad para la fabricación de formas sólidas no estériles de la empresa AEB constituyen un aporte importante para la industria farmacéutica nacional; ya que la metodología, documentos y pruebas fueron realizados de acuerdo a normas internacionales vigentes, lo cual servirá de apoyo para realizar eficientemente otros trabajos de calificación.
2. Las pruebas aplicadas para la evaluación de las salas destinadas a la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, en las actividades de calificación, demostraron que el diseño, instalación de las áreas y equipo de acondicionamiento de aire, cumplieron las especificaciones exigidas por el informe 40 OMS y la norma ISO 14644-1, 14644-2 y 14644-3, para lograr los objetivos de calidad del aire y con ello la garantía de que no se produjera contaminación cruzada ni microbiológica durante los procesos productivos, y con ella brindar confiabilidad y seguridad de los productos que se elaboran en los ambientes de baja humedad de la empresa AEB

3. La evaluación de los requisitos para la calificación del desempeño, demostró mediante el análisis de riesgos a sistemas de tratamiento de aire, determinar el ámbito y amplitud en que debe centrarse el estudio, a través de la identificación de los puntos críticos, la cuantificación del riesgo de categoría alta, y el plan de acción para demostrar que las actividades de fabricación son seguras y adecuadas.

4. La utilización de la estadística como herramienta de trabajo facilitó la interpretación objetiva de los resultados obtenidos, a través de la capacidad de proceso (cp), índices de capacidad (cpk) y de las cartas de control, asegurando que los parámetros ambientales son reproducibles de forma consistente en el tiempo, y se encuentran bajo control estadístico (estable).

5. Se aseguraron condiciones ambientales constantes durante los procesos productivos para resguardar el aseguramiento de la calidad del producto mediante la aplicación de los programas siguientes: programa regular de monitoreo ambiental, programa anual de mantenimiento preventivo; programa de limpieza y desinfección de las salas; plan maestro de calibración.

Recomendaciones

1. Realizar la revalidación de las áreas cada vez que se realice un cambio y/o modificación específica del sistema HAVC (ej. cambios de equipos o de especificaciones) que afecten su desempeño normal y por consiguiente la calidad de las condiciones ambientales y la del producto farmacéutico.
2. Los cambios deben ser controlados mediante un procedimiento estándar de operación cada vez que éstos ocurran. El POE debe describir las acciones a ser tomadas incluyendo la necesidad de extender la calificación y/o validación si son requeridas. Debe quedar registro escrito de todos los cambios y éstos deben ser formalmente documentados y aprobados antes de ser implementados. Adicionalmente debe hacerse un seguimiento para comprobar que los cambios fueron los adecuados.
3. Realizar anual ó periódicamente, según se requiera, un análisis de tendencia para ajustar condiciones en casos necesarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- AEFI. Requerimientos y normativas en el diseño de plantas farmacéuticas. Barcelona, España: Gispert, S.A.2002; 161-175.
- Clavel L, Rossi L. Áreas Limpias. Caracas: Facultad de Farmacia UCV, 2000: 6-41.
- Debesa F, Fernandez R, Pérez J. La caducidad de los medicamentos. Revista Cubana de Farmacia [Revista en internet]. 2004 Julio. [Acceso 21 de julio de 2011]; 38(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_3_04/far10304.htm
- Duncan A. Control de la Calidad y Estadística Industrial. México: Editorial Alfaomega.1996:54
- Good Manufacturing Practice. Sterile drug product. Produced by aseptic processing.2004: 14.
- Hernández Sampieri, R., Fernández Collado y Pilar Baptista L. Metodología de la Investigación. Editorial McGrawHill. México: 2006.
- International Society for Pharmaceutical Engineering. Pharmaceutical engineering guide for new and renovated facilities: Commissioning and Qualification.2001: 5-27.
- ISO/EN14644-1: Salas limpias y ambientes controlados. Parte 1: Clasificación de áreas limpias. 1999:6-9.
- ICH Q9. Quality Risk Management. Noviembre 2005:2.
- Informe 32 de la Organización Mundial de la Salud: Serie de informes técnicos N° 823. Anexo 1. 1992; (17) 60-61.

- Informe 40 de la Organización Mundial de la Salud: Serie de informes técnicos N° 937. Anexo 2. 2006; 5-84.
- Memorias de Cursos Internacionales. Grupo Terrafarma,2013.
- Normas de Buenas Prácticas de Fabricación para la Industria Farmacéutica. Caracas: Ministerio de Sanidad y asistencia social. División de Drogas y Cosméticos,1990.
- Normas de medicamentos de la unión europea. Normas de correcta fabricación. Agencia Española de medicamentos.2002: Anexo 15
- Pharmaceutical Engineering. Diversos artículos publicados en sus revistas del 2004 y 2005, Volumen 24 y 25.
- Guía de Buenas Prácticas de Manufactura (Informe 32-OMS) Adoptadas por el Ministerio del Poder Popular para la Salud. MPPPS- Venezuela 2004.
- Salazar, R. Requerimientos y normativas en el diseño de plantas farmacéuticas. Barcelona, España: Narden. 2004:286-288
- United States Pharmacopeial 34. Chapter 1116: Microbial Evaluation of Clean Rooms and Other Controlled Environments. General information. págs 646 – 649.
- Whyte W. An introduction to the design of clean and containment areas. In : Cleanroom Design. Chichester, England : Jhohn Wiley and sons, Ltd (2001); 32-46.

GLOSARIO

Análisis del riesgo HACCP: Es un modelo de calidad complementario de las buenas prácticas de manufactura, que en su aplicación asegura el control de riesgos que son significativos en la producción y cadena de suministros en la calidad de la industria farmacéutica.

Área limpia: Es una sala o local con un control ambiental definido en cuanto a partículas y contaminación microbiana; es construido y usado de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro de ella. En estos ambientes se controlan también parámetros importantes de impacto directo en la calidad del producto como iluminación, temperatura, humedad, presión diferencial, velocidad de aire.

Área de baja humedad: Ambientes especialmente diseñados para realizar los procesos de elaboración y acondicionamiento de formas sólidas farmacéuticas, tales como: granulación, mezclado, tableteado, encapsulado, llenado de sobres, llenado de sobres, llenado de frascos, llenado de blisters. Estas operaciones requieren un nivel de baja humedad, ya que en muchos casos sus componentes presentan características higroscópicas, las cuales comprometen en gran medida la estabilidad de los medicamentos y por ende su calidad final.

“As-built”: Condición donde la instalación está completa, con todos los servicios instalados y funcionando pero sin la presencia de equipos de producción, materiales o personal.

“At- rest”: Condición donde la instalación está completa, con equipos instalados y operando de la manera en que ha sido prevista por el cliente y el proveedor, pero sin presencia de personal.

Calificación: Es la acción de probar y documentar que cualquier instalación, sistema y equipo están instalados apropiadamente, operan correctamente y proporcionan los resultados esperados.

Calificación de Instalación (IQ): La calificación de instalación (IQ), por sus siglas en inglés) es la verificación documentada de que los locales, sistemas de soporte y equipos han sido construidos e instalados de acuerdo con las especificaciones de diseño previamente aprobadas.

Calificación de operación (OQ): La calificación de operación (OQ, por sus siglas en inglés) es la evidencia documentada de verificación que los equipos operan de acuerdo a especificaciones de diseño, dentro de sus rangos de operación normal y que se desempeña según se ha previsto durante todo el rango de operación previamente determinado.

Calificación de Desempeño (PQ): (PQ, por sus siglas en inglés) es la evidencia documentada de verificación que el proceso y/o los procesos totales relacionados al sistema funciona según lo previsto, dentro del rango de operación previamente determinado.

Cascada de presión: Es el proceso a través del cual el aire fluye desde un área, la cual es mantenida a alta presión, a otra área de menor presión.

Control de cambios: Es un sistema formal mediante el cual representantes calificados, provenientes de disciplinas (áreas) apropiadas revisan los cambios actuales o propuestos que puedan afectar el estado validado del sistema. La intención es determinar las acciones necesarias que pudieran asegurar que el sistema se mantenga en un estado validado.

Contaminación: Es el ingreso no deseado de impurezas ya sea de naturaleza química o microbiológica, o de una sustancia extraña, dentro o sobre las materias primas, productos intermedios, durante la producción, muestreo, envasado o re-ensado, almacenamiento o transporte.

Contaminación cruzada: Es la contaminación de las materias primas, productos intermedios o productos terminados con algún otro insumo o materia durante la producción.

Criterio de aceptación: Término de medida bajo los cuales el resultado de una prueba será considerado aceptable.

Esclusa (airlock): Es un espacio abierto con dos o más puertas, que se interpone entre dos o más cuartos; por ejemplo de diferentes grados de limpieza, con el propósito de controlar el flujo de aire entre estos cuando se necesita ingresar a alguno de ellos. Una esclusa está diseñada para ser usada tanto por personas como para materiales (Esclusa de personas, PAL y esclusa de materiales, MAL).

Flujo turbulento: El flujo turbulento o flujo de aire no unidireccional, es la distribución del aire que se introduce en un espacio controlado y luego se mezcla con el aire del ambiente mediante inducción.

Flujo de aire unidireccional: El flujo de aire unidireccional es un flujo de aire rectificado que cae a velocidad constante y en corriente casi paralela, sobre una sección de la zona limpia. Los estándares modernos ya no se refieren a flujo laminar, si no que han adoptado el término de flujo de aire unidireccional.

Humedad relativa: Es la relación entre la presión de vapor de agua en el aire y la presión saturada del vapor de agua del aire a la misma temperatura, expresada en porcentaje. De manera más simple es la relación de la masa de agua en el aire, respecto a la masa al 100% de saturación, a determinada temperatura.

Límite de acción: El límite de acción se alcanza cuando el criterio de aceptación de un parámetro determinado ha sido sobrepasado. Los resultados fuera de límite requieren de una acción e investigación especificada previamente.

Límite de alerta: El límite de alerta se alcanza cuando el rango normal de operación de un parámetro crítico ha sido sobrepasado, este límite indica que se necesitan tomar medidas correctivas para evitar alcanzar el límite de acción.

Parámetros o componentes críticos: Es un parámetro de procesos (tales como temperatura o humedad) que afectan la calidad del producto, o un componente que puede tener un impacto directo sobre la calidad del producto.

Plan de validación: Es un documento conciso el cuál debe estar diseñado para establecer la aptitud del sistema HVAC y proporcionar una comprensión exhaustiva del mecanismo de purificación, el intervalo de condiciones operativas, el tratamiento previo requerido y la causa más probable de modos de falla. También es necesario demostrar la eficacia del esquema de seguimiento y establecer la documentación y los requisitos de calificación para el mantenimiento de la validación del sistema.

Procedimiento operativo estándar (POES): Es un procedimiento escrito y autorizado, que da instrucciones para el desarrollo de operaciones, no necesariamente específicas a determinado producto o material, sino de manera

general (ejemplo: operación de un equipo, mantenimiento y limpieza, validación, limpieza de salas y control ambiental, muestreo e inspección). Ciertos procedimientos se pueden usar para complementar el master de un producto específico y la documentación de un lote de producción.

Protocolo de validación: Es un documento detallado que describe los objetivos, lugar, personal responsable, proceso, descripción de las actividades, POE`s, parámetros y criterios de aceptación que se llevarán a cabo para la validación. La información que debe registrarse, también define el proceso de aprobación para la validación.

Sistemas de impacto directo: Es un sistema que se espera tenga impacto directo sobre la calidad del producto. Estos sistemas son diseñados y puestos en marcha en línea, dentro de las buenas prácticas de ingeniería (GEP; por sus siglas en inglés) y, además están sujetos a prácticas de calificación.

Sistema de impacto indirecto: Es un sistema del cual se espera que no tenga un impacto directo sobre la calidad del producto, pero que normalmente sirve de apoyo a un sistema de impacto directo. Estos sistemas son diseñados y puestos en marcha sólo siguiendo las normas de GEP.

Sistema sin impacto: Es un sistema que no tiene impacto directo ni indirecto sobre la calidad del producto. Estos sistemas son diseñados y puestos en marcha obedeciendo las normas de GEP.

Unidad de tratamiento de aire (UTA): La unidad de tratamiento de aire (AHU, por sus siglas en inglés) sirve para acondicionar el aire y proveer el desplazamiento requerido de este dentro de una instalación.

Validación: Es el proceso mediante el cual se adquiere y documenta con un alto grado de seguridad la justificación de que un proceso específico producirá, de manera regular un producto que se ajusta a un conjunto establecido de atributos de calidad.

ANEXOS

Anexo 1: Planos de las variables ambientales del Departamento de Baja
Humedad

Anexo 2: Protocolo de Calificación del Departamento de Sólidos (Áreas de Baja Humedad-Sistema S-02) código V-PA-003-00

Anexo 3: Informe de Calificación del Departamento de Sólidos (Áreas de Baja Humedad-Sistema S-02) código V-PA-003-00

Anexo 4:Listado de Instrumentos de Medición y Control

Anexo 5: Resultados de Pruebas Realizadas durante la Calificación

Anexo 6: Procedimientos para la determinación de las variables ambientales y microbiológicas de las salas de limpias requeridas para la calificación del funcionamiento

Anexo 7: Procedimientos para la operación de los equipos e instrumentos de medida para realizar la calificación