



Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ingeniería  
Escuela de Ingeniería Química

**EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AIRE DE LAS ÁREAS  
DE PRODUCCIÓN DE LÍQUIDOS ESTÉRILES Y DE LÍQUIDOS NO ESTÉRILES DE UN  
LABORATORIO FARMACÉUTICO**

**Carlos Andrés Escobar Cifuentes**

Asesorado por la Inga. Dinna Lissette Estrada Moreira

Guatemala, noviembre de 2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACION DE AIRE DE LAS ÁREAS  
DE PRODUCCION DE LÍQUIDOS ESTÉRILES Y DE LÍQUIDOS NO ESTÉRILES DE UN  
LABORATORIO FARMACÉUTICO**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
POR

**CARLOS ANDRÉS ESCOBAR CIFUENTES**

ASESORADO POR LA INGA. DINNA LISSETTE ESTRADA MOREIRA

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

**INGENIERO QUÍMICO**

GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE INGENIERÍA



**NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA**

DECANA	Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada
VOCAL I	Ing. José Francisco Gómez Rivera
VOCAL II	Ing. Mario Renato Escobedo Martínez
VOCAL III	Ing. José Milton de León Bran
VOCAL IV	Br. Luis Diego Aguilar Ralón
VOCAL V	Br. Christian Daniel Estrada Santizo
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

**TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO**

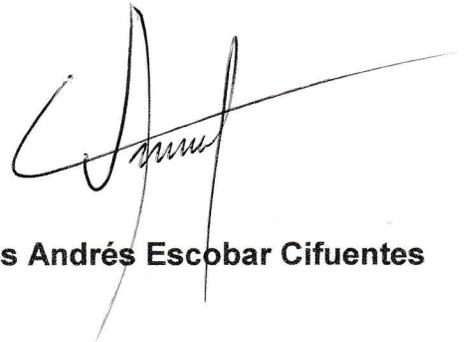
DECANO	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
EXAMINADOR	Ing. Carlos Salvador Wong Davi
EXAMINADORA	Inga. Dinna Lissette Estrada Moreira de Rossal
EXAMINADOR	Ing. Jorge Rodolfo García Carrera
SECRETARIA	Inga. Lesbia Magalí Herrera López.

## HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

**EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACION DE AIRE DE LAS ÁREAS  
DE PRODUCCIÓN DE LÍQUIDOS ESTÉRILES Y DE LÍQUIDOS NO ESTÉRILES DE UN  
LABORATORIO FARMACÉUTICO**

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, con fecha 30 de enero de 2019.



**Carlos Andrés Escobar Cifuentes**

Guatemala, 19 de agosto de 2019

Ingeniero  
Williams Guillermo Álvarez Mejía  
DIRECTOR, Escuela Ingeniería Química  
Facultad de Ingeniería, USAC  
Presente.

Estimado Ingeniero Álvarez Mejía:

Le saludo cordialmente, deseándole éxitos en sus actividades. Por medio de la presente hago constar que he revisado y aprobado el Informe Final del trabajo de graduación titulado: **“Evaluación y validación del sistema de purificación de aire de las áreas de producción de líquidos estériles y de líquidos no estériles de un laboratorio farmacéutico”**, elaborado por el estudiante de la carrera de Ingeniería Química, **CARLOS ANDRÉS ESCOBAR CIFUENTES**, quien se identifica con el registro académico **2013-14656** y con el CUI **2541 50306 0101**.

Agradeciendo la atención a la presente, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dinna Lissette Estrada Moreira  
ASESORA  
Ingeniera Química  
Colegiado activo No. 666

Ingeniera Química  
Dinna Lissette Estrada Moreira  
Colegiado 666



Guatemala, 04 de septiembre de 2019.  
Ref.EPS.DOC.491.09.19.

Ing. Oscar Argueta Hernández  
Director Unidad de EPS  
Facultad de Ingeniería  
Usac.

Ing. Argueta Hernández:

Por este medio atentamente le informo que como Asesor-Supervisor de la Práctica del Ejercicio Profesional Supervisado (E.P.S.), del estudiante universitario **Carlos Andrés Escobar Cifuentes** de la Carrera de Ingeniería Química, con carné No. **201314656**, procedí a revisar el informe final, cuyo título es **“EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AIRE DE LAS ÁREAS DE PRODUCCIÓN DE LÍQUIDOS ESTÉRILES Y DE LÍQUIDOS NO ESTÉRILES DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO”**.

En tal virtud, **LO DOY POR APROBADO**, solicitándole darle el trámite respectivo.

Sin otro particular, me es grato suscribirme.

Atentamente,

“Id y Enseñad a Todos”

  
Ing. Sergio Alejandro Recinos  
Asesor-Supervisor de EPS  
Área de Ingeniería Química



c.c. Archivo  
SAR/ra



Guatemala, 04 de septiembre de 2019.  
Ref.EPS.D.254.09.19.

Ing. Williams Guillermo Álvarez Mejía  
Director Escuela de Ingeniería Química  
Facultad de Ingeniería  
Presente

Estimado Ingeniero Álvarez Mejía.

Por este medio atentamente le envío el informe final correspondiente a la práctica del Ejercicio Profesional Supervisado, (E.P.S) titulado **"EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AIRE DE LAS ÁREAS DE PRODUCCIÓN DE LÍQUIDOS ESTÉRILES Y DE LÍQUIDOS NO ESTÉRILES DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO"** que fue desarrollado por el estudiante universitario Carlos Andrés Escobar Cifuentes, quien fue debidamente asesorado y supervisado por el Ingeniero Sergio Alejandro Recinos.

Por lo que habiendo cumplido con los objetivos y requisitos de ley del referido trabajo y existiendo la aprobación del mismo por parte del Asesor - Supervisor de EPS, en mi calidad de Director apruebo su contenido solicitándole darle el trámite respectivo.

Sin otro particular, me es grato suscribirme.

Atentamente,  
"Id y Enseñad a Todos"

Ing. Oscar Argueta Hernández  
Director Unidad de EPS

/ra





Guatemala, 14 de octubre de 2019.  
Ref. EIQ.TG-IF.039.2019.

Ingeniero  
Williams Guillermo Álvarez Mejía  
DIRECTOR  
Escuela de Ingeniería Química  
Facultad de Ingeniería

Estimado Ingeniero Álvarez:

Como consta en el registro de evaluación, correlativo **087-2018**, le informo que reunidos los Miembros de la Terna nombrada por la Escuela de Ingeniería Química, se practicó la revisión del:

**INFORME FINAL**

Solicitado por el estudiante universitario: **Carlos Andrés Escobar Cifuentes**.  
Identificado con número de carné: **2541503060101**.  
Identificado con registro académico: **201314656**.  
Previo a optar al título de la carrera: **Ingeniería Química**.  
En la modalidad: **Informe Final EPS (3 meses), Seminario de Investigación**.

Siguiendo los procedimientos de revisión interna de la Escuela de Ingeniería Química, los Miembros de la Terna han procedido a **APROBARLO** con el siguiente título:

**EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AIRE DE LAS ÁREAS DE PRODUCCIÓN DE LÍQUIDOS ESTÉRILES Y DE LÍQUIDOS NO ESTÉRILES DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO**

El Trabajo de Graduación ha sido asesorado por:

**Dinna Lissette Estrada Moreira, profesional de la Ingeniería Química**

Habiendo encontrado el referido trabajo de graduación **SATISFACTORIO**, se autoriza al estudiante, proceder con los trámites requeridos de acuerdo a las normas y procedimientos establecidos por la Facultad para su autorización e impresión.



C.c.: archivo

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Carlos Vinicio Godínez Miranda  
Profesional de la Ingeniería Agronómica  
COORDINADOR DE TERNA  
Tribunal de Revisión  
Trabajo de Graduación





Ref.EIQ.TG.066.2019

El Director de la Escuela de Ingeniería Química de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor y de los Miembros del Tribunal nombrado por la Escuela de Ingeniería Química para revisar el Informe del Ejercicio Profesional Supervisado (**EPS final**) de la **carrera de Ingeniería Química** del estudiante **CARLOS ANDRÉS ESCOBAR CIFUENTES** titulado: **"EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AIRE DE LAS ÁREAS DE PRODUCCIÓN DE LÍQUIDOS ESTÉRILES Y DE LÍQUIDOS NO ESTÉRILES DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO"** Procede a la autorización del mismo, ya que reúne el rigor, la secuencia, la pertinencia y la coherencia metodológica requerida.

*"Id y Enseñad a Todos"*

Ing. Williams G. Álvarez Mejía; M.I.Q., M.U.I.E  
Director  
Escuela de Ingeniería Química



Guatemala, noviembre de 2019

Cc: Archivo  
WGAM/ale



La Decana de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al trabajo de graduación titulado: **EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AIRE DE LAS ÁREAS DE PRODUCCIÓN DE LÍQUIDOS ESTÉRILES Y DE LÍQUIDOS NO ESTÉRILES DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO**, presentado por el estudiante universitario: **Carlos Andrés Escobar Cifuentes**, y después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, se autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE.

Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada  
Decana

Guatemala, Noviembre de 2019



AACE/asga  
cc

## **ACTO QUE DEDICO A:**

- Dios** Por darme la oportunidad de estudiar y crecer académicamente, y por las bendiciones que generosamente me regala cada día.
- Mis padres** Annabella Cifuentes y Carlos Escobar, por obsequiarme la vida y su inmenso amor y apoyo incondicional, y ser ejemplos de responsabilidad y honradez.
- Mi hermana** Ana Lucía Escobar, por siempre ser uno de los pilares en el cual apoyarme y otorgarme su invaluable cariño desde que éramos pequeños.
- Mi novia** Gabriela Ochoa, porque desde el inicio de nuestra historia comparte conmigo sueños y alegrías, y por siempre ayudarme y darme su gran amor.
- Mis abuelos** Elsa Alvarado y Enrique Escobar, por darme el cariño y los consejos más sabios durante su tiempo a mi lado; por cuidarme y consentirme desde niño. Su recuerdo siempre vivirá en mí.
- Mis tíos** Por estar siempre a mi lado, inspirarme ánimo y tratarme como a un hijo más.

## **AGRADECIMIENTOS A:**

<b>Universidad de San Carlos de Guatemala</b>	Por ser mi casa de estudios superiores y acogerme cálidamente entre sus aulas, pasillos, laboratorios y bibliotecas.
<b>Facultad de Ingeniería</b>	Por darme la academia y las herramientas que utilizaré en mí desarrollo profesional.
<b>Mis profesores y auxiliares de cátedra</b>	Por dedicarse al noble acto de la enseñanza que nos permite a muchos disfrutar de su gran experiencia y conocimiento.
<b>American Vitalab</b>	Por permitirme realizar mi trabajo de graduación en su laboratorio, por el enorme apoyo brindado durante este proceso y, en especial, por la amistad que me han otorgado.
<b>Mi asesora y revisores de la investigación</b>	Ingenieros Dinna Estrada, Carlos Godínez y Sergio Alejandro Recinos, gracias por dedicar su experiencia y empeño en ayudarme a realizar este proyecto de la mejor manera.
<b>Mis amigos de la Facultad</b>	Por permitirme ser miembro de su grupo, por los buenos momentos, por las risas, por la confianza depositada, por aprender juntos esta profesión y apoyarnos en esta aventura.



2.4.2.	Soluciones, emulsiones, suspensiones y extractos.....	17
2.4.3.	Conservadores .....	18
2.4.4.	Jarabes.....	20
2.4.5.	Inhalaciones e inhalantes .....	22
2.4.6.	Emulsiones múltiples.....	22
2.4.7.	Esterilización .....	23
2.4.8.	Preparados parenterales .....	24
2.5.	Vehículos .....	25
2.6.	Solutos .....	26
2.7.	Pirógenos o endotoxinas.....	26
2.8.	Evaluación del control ambiental.....	28
2.9.	Fabricación del producto .....	29
2.10.	Análisis y adecuación de aire en la industria farmacéutica .....	30
2.10.1.	Tipos de aire en ambientes cerrados .....	33
2.10.1.1.	Sección de aire clase “A” .....	34
2.10.1.2.	Sección de aire clase “B”.....	34
2.10.1.3.	Sección de aire clase “C” .....	34
2.10.1.4.	Sección de aire clase “D” .....	34
2.10.2.	Muestreo microbiológico de aire en ambientes cerrados .....	36
2.10.3.	Limpieza de gases .....	37
2.11.	BPM en la industria farmacéutica.....	39
2.12.	Inspección y validación de sistemas críticos farmacéuticos.....	42
2.12.1.	Calificación de instalaciones (CI o IQ).....	42
2.12.2.	Calificación operativa (CO u OQ).....	43
2.12.3.	Calificación de desempeño (CD o PQ).....	43
2.13.	El reglamento técnico centroamericano (RTCA 11.03.42:07) ..	44

3.	DISEÑO METODOLÓGICO .....	47
3.1.	Variables.....	47
3.2.	Delimitación del campo de estudio .....	47
3.3.	Recursos humanos disponibles.....	48
3.4.	Recursos materiales disponibles .....	48
3.5.	Técnicas cualitativas y cuantitativas.....	49
3.5.1.	Calificación de instalación.....	49
3.5.2.	Calificación de operación.....	50
3.5.3.	Calificación de desempeño.....	50
3.6.	Recolección y ordenamiento de la información .....	50
3.7.	Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información.....	51
3.8.	Análisis estadístico .....	61
3.8.1.	Plan de análisis de los resultados.....	62
3.8.2.	Métodos y modelos de los datos según el tipo de variables .....	63
4.	RESULTADOS .....	67
5.	INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	109
	CONCLUSIONES .....	115
	RECOMENDACIONES .....	117
	BIBLIOGRAFÍA.....	119
	APÉNDICES .....	123
	ANEXO .....	161



## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

### FIGURAS

1.	Esquema de las áreas de producción de líquidos no estériles.....	11
2.	Esquema de las áreas de producción de líquidos estériles.....	12
3.	Mezclador en “V” .....	16
4.	Esquema del recorrido del aire purificado (azul) y retorno del aire contaminado (rojo) de la planta de producción .....	32
5.	Esquema del recorrido del aire en la manejadora.....	37
6.	Esquema y partes de un filtro HEPA.....	39
7.	Histograma de control de procesos.....	63
8.	Temperatura del aire en las áreas de PLE durante la PQ.....	73
9.	Humedad relativa del aire en las áreas de PLE durante la PQ .....	73
10.	Conteo de partículas de 0,5 µm en el aire de las áreas de clase ISO-7 de PLE durante la PQ.....	74
11.	Conteo de partículas de 0,5 µm en el aire de las áreas clases ISO-5 e ISO-6 de PLE durante la PQ.....	74
12.	Conteo de partículas de 5,0 µm en el aire de las áreas clase ISO-7 de PLE durante la PQ .....	75
13.	Conteo de partículas de 5,0 µm en el aire de las áreas clases ISO-5 e ISO-6 de PLE durante la PQ .....	75
14.	Recuento de aerobios del aire clase ISO-7 de las áreas de PLE durante la PQ.....	76
15.	Recuento de aerobios del aire clases ISO-5 e ISO-6 de las áreas de PLE durante la PQ .....	76

16.	Recuento de mohos y levaduras del aire clase ISO-7 de las áreas de PLE durante la PQ.....	77
17.	Recuento de mohos y levaduras del aire clases ISO-5 e ISO-6 de las áreas de PLE durante la PQ .....	77
18.	Presión diferencial en los filtros de PLE durante la PQ.....	78
19.	Presión diferencial en las áreas de PLE durante la PQ.....	78
20.	Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLE para mantener la temperatura en las áreas .....	79
21.	Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLE para mantener la humedad relativa en las áreas.....	80
22.	Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLE para eliminar partículas no viables de 0,5 µm en aire clase ISO-7.....	81
23.	Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLE para eliminar partículas no viables de 0,5 µm en aire clase ISO-6.....	82
24.	Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLE para eliminar partículas no viables de 5,0 µm en aire clase ISO-7.....	83
25.	Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLE para eliminar partículas no viables de 5,0 µm en aire clase ISO-6.....	84
26.	Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLE para eliminar carga microbiológica.....	85
27.	Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLE para mantener la presión diferencial en las áreas .....	86
28.	Temperatura del aire de las áreas no productivas de PLNE durante la PQ.....	95
29.	Temperatura del aire de las áreas productivas de PLNE durante la PQ.....	95
30.	Humedad relativa del aire de las áreas no productivas de PLNE durante la PQ.....	96

31.	Humedad relativa del aire de las áreas productivas de PLNE durante la PQ.....	96
32.	Conteo de partículas de 0,5 µm en el aire de las áreas no productivas de PLNE durante la PQ.....	97
33.	Conteo de partículas de 0,5 µm en el aire de las áreas productivas de PLNE durante la PQ.....	97
34.	Conteo de partículas de 5,0 µm en el aire de las áreas no productivas de PLNE durante la PQ.....	98
35.	Conteo de partículas de 5,0 µm en el aire de las áreas productivas de PLNE durante la PQ.....	98
36.	Recuento de aerobios en el aire de las áreas no productivas de PLNE en la PQ.....	99
37.	Recuento de aerobios en el aire de las áreas productivas de PLNE durante la PQ.....	99
38.	Recuento de mohos y levaduras en el aire de las áreas no productivas de PLNE durante la PQ.....	100
39.	Recuento de mohos y levaduras en el aire de las áreas productivas de PLNE durante la PQ.....	100
40.	Presión diferencial en los filtros de las áreas de PLNE durante la PQ.....	101
41.	Presión diferencial de las áreas de PLNE durante la PQ.....	101
42.	Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLNE para mantener la temperatura en las áreas.....	102
43.	Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLNE para mantener la humedad relativa en las áreas.....	103
44.	Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLNE para eliminar partículas no viables de 0,5 µm.....	104
45.	Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLNE para eliminar partículas no viables de 5,0 µm.....	105

46.	Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLNE para eliminar carga microbológica .....	106
47.	Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLNE para mantener la presión diferencial en las áreas.....	107

## TABLAS

I.	Acabados típicos de construcción en una planta farmacéutica .....	6
II.	Acabados con los que la empresa cuenta actualmente.....	7
III.	Medidas del área de producción de líquidos estériles .....	8
IV.	Medidas del área de producción de líquidos no estériles .....	9
V.	Norma ISO 14644: Concentración de partículas por m <sup>3</sup> de aire .....	31
VI.	Concentración límite de partículas por m <sup>3</sup> de aire durante la producción .....	33
VII.	Concentración límite de partículas por m <sup>3</sup> de aire durante el reposo....	33
VIII.	Áreas donde se requiere control y clasificación de aire .....	35
IX.	Especificaciones de aire para áreas de fabricación .....	35
X.	Tabulación de datos para la IQ de las instalaciones.....	52
XI.	Tabulación de datos para la IQ del sistema HVAC .....	53
XII.	Tabulación de datos de presión diferencial en OQ .....	54
XIII.	Tabulación de datos de caudal y tasa de cambio de aire en OQ.....	54
XIV.	Tabulación de datos de conteo de microbiológico de aire en OQ.....	55
XV.	Tabulación de datos de temperatura y humedad en OQ .....	55
XVI.	Tabulación de datos de conteo de partículas en aire en OQ .....	56
XVII.	Tabulación de datos de presión diferencial en PQ.....	57
XVIII.	Tabulación de datos de conteo microbiológico de aire en PQ .....	58
XIX.	Tabulación de datos de temperatura en PQ .....	59
XX.	Tabulación de datos de humedad en PQ.....	60
XXI.	Tabulación de datos de conteo de partículas en aire en PQ .....	61

XXII.	Resultados del análisis ANDEVA (prueba de hipótesis) .....	66
XXIII.	IQ del sistema HVAC del área de PLE.....	67
XXIV.	IQ de la manejadora de aire del área de PLE .....	68
XXV.	Caudal y tasa de cambio de aire durante la OQ .....	70
XXVI.	Presión diferencial promedio de las áreas y filtros de PLE durante la OQ.....	70
XXVII.	Conteo de microbiológico promedio del aire de PLE durante la OQ....	71
XXVIII.	Temperatura y humedad promedio del aire de PLE durante la OQ .....	71
XXIX.	Conteo de partículas promedio del aire de PLE durante la OQ .....	72
XXX.	IQ del sistema HVAC del área de PLNE .....	87
XXXI.	IQ de la manejadora de aire del área de PLNE.....	88
XXXII.	Presión diferencial de las áreas y filtros de PLNE durante la OQ .....	89
XXXIII.	Conteo de microbiológico del aire de PLNE durante la OQ .....	90
XXXIV.	Temperatura y humedad promedio del aire de PLNE durante la OQ...	92
XXXV.	Conteo de partículas promedio del aire de PLNE durante la OQ.....	93



## LISTA DE SÍMBOLOS

<b>Símbolo</b>	<b>Significado</b>
<b>atm</b>	Atmósfera (presión)
<b>hp</b>	Caballo de fuerza
<b>°C</b>	Grado Celsius
<b>g</b>	Gramo
<b>h</b>	Hora
<b>lx</b>	Lux
<b>m<sup>3</sup></b>	Metro cúbico
<b>µm</b>	Micrómetro
<b>mL</b>	Mililitro
<b>Pa</b>	Pascal
<b>CFM</b>	Pies cúbicos por minuto
<b>%hr</b>	Porcentaje de humedad relativa
<b>pH</b>	Potencial de iones hidronio, H <sup>+</sup>
<b>“H<sub>2</sub>O</b>	Pulgada de agua (presión)
<b>rpm</b>	Revoluciones por minuto
<b>UFC</b>	Unidad formadora de colonias
<b>Btu</b>	Unidad térmica británica



## GLOSARIO

<b>Acuoso</b>	Que es parecido al agua o que posee alguna de sus características.
<b>Aerobio</b>	Organismo microscópico que puede vivir o desarrollarse en presencia de oxígeno diatómico.
<b>Agar</b>	Sustancia gelatinosa, un polisacárido sin ramificaciones obtenido de la pared celular de varias especies de algas de los géneros <i>Gelidium</i> , <i>Euchema</i> y <i>Gracilaria</i> , entre otros, resultando, según la especie, de un color característico.
<b>Albúmina</b>	Proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre, y una de las más abundantes en el ser humano.
<b>Antipruriginoso</b>	Medicamento que inhibe el prurito que se asocia a menudo con quemaduras, reacciones alérgicas, eczema, psoriasis, varicela, infecciones por hongos, picaduras de insectos como las de los mosquitos, las pulgas, y los ácaros, y dermatitis de contacto y la urticaria causada por las plantas como la hiedra venenosa.

<b>API</b>	Siglas para “agua para inyectables”.
<b>Aséptico</b>	Que no tiene gérmenes que puedan provocar una infección.
<b>Bacteria gramnegativa</b>	Bacteria que no se tiñe de azul oscuro o de violeta por la tinción de Gram, y lo hacen de un color rosado tenue. Esta característica está íntimamente ligada a la estructura didérmica dada por la envoltura celular, pues presenta doble membrana celular, lo que refleja un tipo natural de organización bacteriana.
<b>Bacteria grampositiva</b>	Aquellas bacterias que se tiñen de azul oscuro o violeta por la tinción de Gram. Esta característica química está íntimamente ligada a la estructura de la envoltura celular, por lo que refleja un tipo natural de organización bacteriana.
<b>Bentonita</b>	Arcilla de gran poder decolorante.
<b>BPA</b>	Siglas para “buenas prácticas asépticas”.
<b>BPM</b>	Siglas para “buenas prácticas de manufactura”.
<b>Campana de flujo laminar</b>	Es un recinto que emplea un ventilador para forzar el paso de aire a través de un filtro HEPA y proporcionar aire limpio a la zona de trabajo libre de partículas.

<b>Claudicación por corte</b>	Detención de alguna función del organismo. Usualmente se refiere a las extremidades, en especial las inferiores, que producen detención de la marcha por dolor.
<b>Coagular</b>	Hacer que se solidifique una sustancia albuminosa disuelta en un líquido, especialmente la leche o la sangre.
<b>Contaminación cruzada</b>	Contaminación que se produce al manipular los productos durante su preparación. Se da cuando un producto limpio entra en contacto directo con un producto contaminado.
<b>Cristalización</b>	Proceso químico por el cual, a partir de un gas, un líquido o una disolución, los iones, átomos o moléculas establecen enlaces hasta formar una red cristalina, la unidad básica de un cristal. La cristalización se emplea con bastante frecuencia en química para purificar una sustancia sólida.
<b>Cultivo</b>	Método para la multiplicación de microorganismos, en el que se prepara un medio óptimo para favorecer el proceso deseado.
<b>Curva sanitaria</b>	Aquella que van donde las paredes forman una arista interior, es decir, en las uniones de dos paredes en ángulo o también entre muro y piso, muro y muro y muro y plafón, con el fin de facilitar la limpieza y

evitar la acumulación de bacterias o agentes que pueden producir virus patógenos.

**Deglutir**

Hacer pasar algo desde la boca al estómago a través de la garganta.

**Despirogenización**

Proceso por el que se reduce el número de endotoxinas bacterianas (pirógenos) en al menos tres órdenes de magnitud por la actuación de una temperatura alta (250 a 300 °C) durante un periodo de tiempo determinado.

**Droga**

Sustancia natural, de origen vegetal o animal, o sintética, que se emplea en química o en tintorería, o en farmacia y medicina.

**Emulsión**

Líquido de aspecto lácteo que contiene en suspensión pequeñas partículas o gotas de otra sustancia insolubles en aquel.

**Eosina**

Materia colorante roja derivada de la fluoresceína que se emplea en pruebas médicas y para otros usos.

**Equilibrio de solubilidad**

Cualquier tipo de relación de equilibrio químico entre los estados sólido y disuelto de un compuesto en la saturación.

<b>Esterilización</b>	Proceso por el cual se obtiene un producto libre de microorganismos viables.
<b>Excipiente</b>	Sustancia que se mezcla con los medicamentos para darles consistencia, forma, sabor u otras cualidades que faciliten su uso.
<b>Extracto</b>	Sustancia muy concentrada que se obtiene de una planta, semilla u otra cosa por diversos procedimientos.
<b>Goma arábica</b>	Goma obtenida de ciertos árboles de Arabia que se emplea en la industria farmacéutica y como pegamento.
<b>HEPA</b>	Del inglés: <i>High Efficiency Particulate Air</i> , es un tipo de filtro de aire de alta eficiencia que satisface unos estándares.
<b>HVAC</b>	Del inglés: <i>Heating, ventilating and air conditioned</i> , siglas para calentamiento, ventilación y acondicionamiento de aire.
<b>Hidrólisis</b>	Reacción química entre una molécula de agua y otra molécula, en la cual la molécula de agua se divide y sus átomos pasan a formar unión de otra especie química.

<b>Ictiol</b>	Compuesto que contiene aproximadamente una décima parte de azufre en forma de sulfatos orgánicos. Es un demulcente, emoliente y ligeramente antiséptico.
<b>Ion</b>	Partícula cargada eléctricamente constituida por un átomo o molécula que no es eléctricamente neutro.
<b>IQ</b>	Del inglés: <i>installation qualification</i> , siglas para calificación de instalación.
<b>Jarabe</b>	Medicamento que se presenta en forma de líquido espeso, generalmente dulce y pegajoso, elaborado a partir de una solución saturada de agua y azúcar a la que se añaden ingredientes naturales o químicos con propiedades curativas.
<b>Levadura</b>	Organismo unicelular del Reino Fungi, es decir, que pertenece a los hongos.
<b>Lipófilo</b>	Que tiene tendencia a combinarse con los lípidos.
<b>Lipopolisacárido</b>	Componente mayoritario de la membrana externa de las bacterias gramnegativas; está compuesto por una parte lipídica y cadenas características de oligosacáridos y polisacáridos.
<b>Líquido estéril</b>	Agua o producto líquido libre de microorganismos viables.

<b>Líquido no estéril</b>	Agua o producto líquido con presencia de microorganismos viables.
<b>Microorganismo</b>	Es un ser vivo, o un sistema biológico, que solo puede visualizarse con el microscopio.
<b>Moho</b>	Hongo que se encuentra tanto al aire libre como en lugares húmedos y con baja luminosidad.
<b>MSPAS</b>	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala.
<b>Nebulizar</b>	Transformar un líquido en partículas finísimas al proyectarlo en el aire.
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud.
<b>OQ</b>	Del inglés: <i>operation qualification</i> , siglas para calificación de operación.
<b>O/W/O</b>	Siglas para aceite/agua/aceite; tipo de emulsión en la que la fase acuosa se encuentra entre dos fases oleosas.
<b>Parenteral</b>	Referido a un medicamento o a la administración de este cuando no atraviesa la vía digestiva.
<b>PEO</b>	Procedimiento Estándar de Operación.
<b>pH</b>	Medida de acidez o alcalinidad de una disolución. El pH indica la concentración de iones hidrógeno

presentes en determinadas disoluciones. La sigla significa potencial de hidrógeno.

<b>Pirogenicidad</b>	Propiedad de una sustancia de al ser inyectada subir la temperatura.
<b>Pirógeno</b>	Agente productor de fiebre. Por lo general son moléculas de alto peso molecular y de naturaleza polimérica, como los lipopolisacáridos.
<b>PLE</b>	Producción de Líquidos Estériles.
<b>PLNE</b>	Producción de Líquidos no Estériles.
<b>PQ</b>	Del inglés: <i>performance qualification</i> , siglas para calificación de desempeño.
<b>Producto <math>\beta</math>-lactámico</b>	Antibiótico cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana.
<b>Producto citostático</b>	Sustancia que demora o detiene el crecimiento de las células, incluso las células cancerosas, sin destruirlas.
<b>Punto de saturación</b>	Punto en que una solución de una sustancia no puede disolver más de dicha sustancia, y que cantidades adicionales aparecerán como un precipitado.

<b>Refrigerante 22A</b>	Refrigerante usado en equipos de aire acondicionado.
<b>RTCA</b>	Reglamento Técnico Centroamericano.
<b>Surfactante</b>	Agente químico activos en superficie; cuando los surfactantes se disuelven en agua se concentran en interfaces, como agua y aire o agua y aceite, y ahí ejercen diversas funciones: humedecen, emulsifican, dispersan y solubilizan; favorecen o impiden la formación de espuma; son antiestáticos y lubricantes; también dan brillo y afectan a ciertas propiedades reológicas.
<b>Suspensión</b>	Mezcla heterogénea formada por un sólido en polvo o por pequeñas partículas no solubles (fase dispersa) que se dispersan en un medio líquido (fase dispersante).
<b>Termolábil</b>	Sustancia o material que se destruye al alcanzar una temperatura más o menos elevada.
<b>UFC</b>	Unidades formadoras de colonias; es una unidad de medida que se emplea para la cuantificación de microorganismos viables en una muestra líquida o sólida.

<b>USP</b>	<i>United States Pharmacopeia</i> ; es una organización sin ánimo de lucro que posee la marca registrada y los derechos de autor de la USP-NF ( <i>National Formulary</i> ) y la publica todos los años.
<b>Vasoconstricción</b>	Estrechamiento de vasos sanguíneos por parte de pequeños músculos en sus paredes. Cuando los vasos sanguíneos se constriñen, la circulación de sangre se torna lenta o se bloquea.
<b>Vial</b>	Pequeño vaso, botella o frasco destinado a contener medicamentos inyectables, del cual se van extrayendo las dosis convenientes.
<b>Volátil</b>	Sustancia que posee una presión de vapor alta y que se volatiliza fácilmente en contacto con el aire.
<b>W/O/W</b>	Siglas para agua/aceite/agua; tipo de emulsión en la que las fases acuosas interna y externa están separadas por una fase oleosa.

## RESUMEN

El presente proyecto de Ejercicio Profesional Supervisado (EPS) tuvo como objetivo la evaluación y validación del sistema de purificación de aire de un laboratorio farmacéutico. El laboratorio se especializa en la fabricación de líquidos, tanto estériles como no estériles, por lo que el sistema de purificación evaluado es el que actualmente se tiene en las áreas de producción.

La validación de cualquier sistema o equipo en la industria farmacéutica conlleva tres fases: calificación de instalación, calificación de operación y calificación de desempeño. Por esta razón, para el proyecto se realizó inicialmente la evaluación del sistema de purificación de aire con el que el laboratorio cuenta actualmente. La evaluación del sistema, llevada a cabo durante las calificaciones de instalación y de operación, permitió detectar que el sistema actual cumple con los requerimientos necesarios para realizar las funciones deseadas. Para ello, se realizaron mediciones al aire de las áreas de producción, tales como velocidad, presión diferencial, conteo de partículas no viables, temperatura, humedad relativa y conteo microbiológico. Posteriormente, se realizaron las pruebas de desempeño, midiendo temperatura, humedad relativa, conteo de partículas, conteo microbiológico y presión diferencial durante 20 días consecutivos a cada área.

Aprobadas y concluidas las calificaciones, el sistema de purificación probó ser capaz de cumplir con lo requerido por el RTCA 11.03.42:07, y permitió al laboratorio contar con la evidencia y documentación pertinente para validarlo ante el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala.



## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Realizar la evaluación del sistema de purificación de aire de las áreas de producción de líquidos estériles y de líquidos no estériles de un laboratorio farmacéutico.

### **Objetivos específicos**

1. Evaluar la calidad del aire actual del área de producción de líquidos estériles y de líquidos no estériles.
2. Mantener un sistema de tratamiento de aire que evite el riesgo de contaminación física, química y biológica de los productos y las personas del área de producción estéril y del área de producción no estéril.
3. Determinar si los equipos que la empresa posee actualmente para la purificación del aire en las áreas de producción cumplen con las condiciones, para la calidad de aire que el Informe No. 32 de la Organización Mundial de la Salud exige para su respectiva validación.
4. Realizar la validación del equipo de purificación del aire acorde al RTCA 11.03.42:07, basado en el Informe No. 32 de la Organización Mundial de la Salud.

## **Hipótesis**

### **Hipótesis alternativa:**

- Ha: La presión diferencial en los filtros y áreas de producción tendrá una variación significativa entre sus valores durante el período de validación.
- Ha: La carga microbiológica del aire en las áreas de producción tendrá una variación significativa entre sus valores durante el período de validación.
- Ha: La temperatura del aire en las áreas de producción tendrá una variación significativa entre sus valores durante el período de validación.
- Ha: La humedad relativa del aire en las áreas de producción tendrá una variación significativa entre sus valores durante el período de validación.
- Ha: La cantidad de partículas no viables en el aire de las áreas de producción tendrá una variación significativa entre sus valores durante el período de validación.

### **Hipótesis nula:**

- $H_0$ : La presión diferencial en los filtros y áreas de producción no tendrá una variación significativa entre sus valores durante el período de validación.
- $H_0$ : La carga microbiológica del aire en las áreas de producción no tendrá una variación significativa entre sus valores durante el período de validación.

- $H_0$ : La temperatura del aire en las áreas de producción no tendrá una variación significativa entre sus valores durante el período de validación.
- $H_0$ : La humedad relativa del aire en las áreas de producción no tendrá una variación significativa entre sus valores durante el período de validación.
- $H_0$ : La cantidad de partículas no viables en el aire de las áreas de producción no tendrá una variación significativa entre sus valores durante el período de validación.



## INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica se dedica a la producción de medicamentos para el cuidado de la salud humana. Sus procedimientos de fabricación deben ser controlados de manera exhaustiva, pues de no ser así, se corre el riesgo de enfermar seriamente a los consumidores.

Todo laboratorio farmacéutico asegura la calidad e inocuidad de sus productos, manteniendo ambientes de producción libres de fuentes de contaminación perjudiciales. La contaminación puede darse debido a impurezas en la materia prima, malas prácticas de higiene del personal, presencia de polvo y de microorganismos viables, entre otros. Existen métodos preventivos para reducir la cantidad de contaminación presente en las áreas de producción. Sin embargo, una de las fuentes más grandes de contaminación es el aire, este puede ser portador de bacterias y microorganismos indeseables anteriormente mencionados.

Para mantener un ambiente limpio y libre de microorganismos viables, los laboratorios farmacéuticos ven la necesidad de tener un sistema de purificación continuo del aire presente en las áreas de producción. Dicho sistema de purificación del aire consta de una serie de filtros de distintos tamaños de poro que impiden el paso de contaminación, para después recircular únicamente el aire limpio.

Este proyecto consta en realizar la evaluación de la calidad del aire presente en las áreas de producción de líquidos estériles y de líquidos no estériles de un laboratorio farmacéutico ubicado en el municipio de Mixco,

Guatemala, para posteriormente implementar el sistema de purificación de aire para que cumpla los requerimientos de sanidad y optar así a la validación del sistema acorde a las normativas dictadas por el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA 11.03.42:07), basado en el Informe No. 32 de la Organización Mundial de la Salud.

## **1. ANTECEDENTES**

Los laboratorios farmacéuticos trabajan con materiales que, de no ser tratados correctamente, podrían poner en riesgo la salud de sus consumidores. Se realizan estudios microbiológicos, en los que se hacen siembras bacterianas controladas y desarrollan antibióticos con base a sus investigaciones.

Anteriormente los laboratorios farmacéuticos podían producir medicamentos sin ser regidos por ningún reglamento o normativa gubernamental. Sin embargo, en años recientes las auditorias por parte del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), han aumentado, tanto en número como en exigencias, en cuanto a las condiciones de producción, de calidad del producto, descarte de desechos y demás procedimientos realizados por cualquier empresa farmacéutica. Todo esto con el objetivo de garantizar que los medicamentos que llegan a las manos de los consumidores tengan la mejor calidad posible.

Por otro lado, la globalización y el comercio internacional han creado un mercado prometedor, lleno de nuevas oportunidades de venta para las empresas de fármacos, pero esto exige también que los productos cumplan con ciertos parámetros de calidad para ser exportados y vendidos a distintos países.

Es por lo anterior que, en el año 2014, la Secretaría de Integración Económica Centroamericana (SIECA), mediante el Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana (COMIECO), diseña el Reglamento Técnico Centroamericano de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica (RTCA 11.03.42:07), el cual está basado en el Informe No. 32 de

la OMS. Dicho reglamento entraría en vigencia ese mismo año y detalla una guía sobre las prácticas adecuadas de manufactura que debe cumplir todo laboratorio productor de medicamentos para poder exportar y vender productos en cualquiera de los cinco países miembros de la región. El cumplimiento del reglamento será supervisado por el Ministerio de Salud de cada país.

El reglamento contempla prácticas correctas para cada procedimiento realizado en un laboratorio farmacéutico, desde la disposición física de las edificaciones, los métodos de sanitización y los parámetros de producción de medicamentos.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. La industria farmacéutica**

La industria farmacéutica es un sector empresarial dedicado a la fabricación, preparación y comercialización de productos químicos medicinales para el tratamiento y también la prevención de las enfermedades. Algunas empresas del sector fabrican productos químicos farmacéuticos a granel (producción primaria), y los preparan para su uso médico mediante métodos conocidos colectivamente como producción secundaria. Entre los procesos de producción secundaria, altamente automatizados, se encuentran la fabricación de fármacos dosificados, como pastillas, cápsulas o sobres para administración oral, disoluciones para inyección, óvulos y supositorios. Debido a que su actividad afecta directamente a la salud humana, esta industria está sujeta a una gran variedad de leyes y reglamentos con respecto a las investigaciones, patentes, pruebas y comercialización de los fármacos.

Muchas compañías farmacéuticas realizan tareas de investigación y desarrollo con el fin de introducir nuevos tratamientos mejorados y tienen que recibir la autorización de los organismos reguladores nacionales.

El sector, tecnológicamente muy adelantado, da ocupación a muchos profesionales universitarios, como farmacéuticos, microbiólogos, biólogos, bioquímicos, químicos, ingenieros, farmacólogos, médicos, físicos y veterinarios, así como diplomados en enfermería. Estos profesionales trabajan en investigación y desarrollo, producción, control de calidad, mercadeo, representación médica, relaciones públicas o administración general.

## **2.2. Diseño de plantas farmacéuticas**

La industria farmacéutica, al ser una industria regulada, posee determinados factores y normativas que deben guiar el diseño y desarrollo de las plantas. Además, se deben tener en cuenta todos los aspectos que influyen en el proceso de realización de un medicamento para conseguir una correcta elaboración.

En cuanto a las edificaciones, existen dos áreas de interés: el ambiente externo y el ambiente interno. El ambiente externo debe ser ameno a la localización de una edificación bien diseñada. Es insuficiente que la edificación en la que las operaciones de producción ocurren sean limpias y ordenadas y con el tamaño suficiente de construcción. Si el terreno, aire o recursos hídricos que circundan la planta ofrecen una potencial fuente de contaminación de cualquier tipo, la producción puede verse comprometida.

Las consideraciones pertinentes para construir las plantas de producción incluyen:

- Espacio adecuado para futura expansión.
- Disponibilidad de agua, en cantidad y calidad, energía eléctrica, combustible, drenajes y sistemas de extracción de desechos.
- Accesibilidad de empleados, materia prima y visitantes, como clientes y proveedores.
- Proximidad a actividades o fuentes indeseables capaces de contaminación, como insectos, malos olores y microorganismos provenientes de otras industrias cercanas.
- Historia del terreno, la cual contempla suelo, agua, calidad de aire y temas de actividad geológica y topológica.
- Materiales de construcción para los muros, pisos y techos.

- Muros: la posición de los muros debe proveer un movimiento ordenado de materia prima y personal, y al mismo tiempo, tomar en cuenta el nivel de ruido permitido en las condiciones laborales. Los muros en las áreas de manufactura, corredores y áreas de empaque deben ser elaboradas de bloques de concreto de alta calidad y tener un acabado con pintura epóxica.
- Pisos: el material para los pisos debe ser elegido para ser durable y fácil de limpiar, por lo que debe ser resistente a químicos con los que entrará en contacto.
- Techos: usualmente se recomienda utilizar paneles suspendidos para eliminar el ruido. Se aconseja evitar techos con contenido de materiales quebradizos, combustibles, friables y asbesto.

La siguiente tabla provee una guía de acabados típicos para varias operaciones en la industria farmacéutica.

Tabla I. **Acabados típicos de construcción en una planta farmacéutica**

Área	Muros	Pisos	Techos
Bodega	Pintura regular	Concreto reforzado y sellado.	Sin acabado especial.
Dispensario	Pintura epóxica y con curva sanitaria.	Pintura epóxica y con curva sanitaria.	Pintura epóxica y con curva sanitaria.
Producción de sólidos.	Pintura epóxica y con curva sanitaria.	Pintura epóxica y con curva sanitaria.	Pintura epóxica y con curva sanitaria.
Producción de líquidos.	Pintura epóxica y con curva sanitaria.	Pintura epóxica y con curva sanitaria.	Pintura epóxica y con curva sanitaria.
Área de empaque de sólidos.	Pintura regular	Concreto sellado y acabado con vinilo.	Techo suspendido
Área de empaque de líquidos.	Con curva sanitaria.	Con curva sanitaria.	Con curva sanitaria y pintura epóxica.
Laboratorio	Pintura epóxica	Capa epóxica	Techo suspendido

Fuente: WILLIG, S. *Good manufacturing practices for pharmaceuticals*. p. 268.

La empresa está consciente de los requerimientos mencionados anteriormente, por lo que se presenta a continuación una tabla con las condiciones reales que actualmente se tienen en estas áreas. Es importante hacer notar que la empresa no realiza fabricación de fármacos en forma sólida,

por lo que no se toman en cuenta los aspectos relacionados a sólidos en la tabla siguiente.

Tabla II. **Acabados con los que la empresa cuenta actualmente**

Área	Muros	Pisos	Techos
Bodega de producto terminado.	Pintura regular	Concreto reforzado y sellado.	Aislamiento térmico con fibra de vidrio y aluminio.
Producción de líquidos estériles.	Pintura epóxica y con curva sanitaria.	Pintura epóxica y con curva sanitaria.	Pintura epóxica con curva sanitaria y luminarias empotradas al techo.
Producción de líquidos no estériles.	Pintura epóxica y con curva sanitaria.	Pintura epóxica y con curva sanitaria.	Pintura epóxica con curva sanitaria y luminarias empotradas al techo.
Área de metrología.	Pintura epóxica y con extracción puntual de polvo.	Pintura epóxica y con curva sanitaria.	Pintura epóxica con curva sanitaria y luminarias empotradas al techo.
Área de empaque	Con curva sanitaria.	Con curva sanitaria.	Con curva sanitaria y pintura epóxica.
Laboratorio de análisis fisicoquímico.	Pintura epóxica	Piso cerámico	Con luminarias empotradas al techo.
Laboratorio de análisis microbiológico.	Pintura epóxica y curva sanitaria.	Pintura epóxica y con curva sanitaria.	Pintura epóxica con curva sanitaria y luminarias empotradas al techo.

Fuente: elaboración propia.

### 2.2.1. Iluminación

La cantidad de luz adecuada para las áreas de trabajo involucradas en la producción de fármacos se encuentra normalmente entre las 320 a 540 lx. Este rango asegura la comodidad del trabajador y la habilidad de trabajar eficiente y efectivamente. De cualquier modo, 1 075 lx pueden ser necesarias en algunas áreas de trabajo, según la Norma Oficial Mexicana NOM-025-STPS-2008, así como algún tipo especial de iluminación para algunas operaciones, tales como inspección y llenado de viales.

A continuación, se presenta tablas con las medidas de las áreas de producción de la empresa.

Tabla III. **Medidas del área de producción de líquidos estériles**

Sección	Área (m <sup>2</sup> )	Altura piso-techo (m)
Pre-área estéril	7,52	2,50
Llenado de ampollas	7,11	2,50
Manufactura	3,16	2,50
Llenado de viales	3,35	2,50
Vestidor estéril	3,77	2,50
Esclusa estéril	1,68	2,50

Fuente: Laboratorio farmacéutico, American Vitalab.

Tabla IV. **Medidas del área de producción de líquidos no estériles**

Sección	Área (m <sup>2</sup> )	Altura piso-techo (m)
Líquidos 1	7,20	2,40
Líquidos 2	9,12	2,40
Líquidos 3	7,63	2,40
Llenado 1	17,70	2,40
Llenado 2	6,69	2,40
Llenado 3	16,99	2,40
Llenado 4	7,20	2,40
Soplado de envase	7,95	2,40
Equipo limpio	4,23	2,40
Utensilios limpios	2,64	2,40
Utensilios de limpieza	2,16	2,40
Vestidor de mujeres	5,00	2,40
Vestidor de hombres	4,74	2,40
Pre-vestidor de mujeres	5,72	2,40
Pre-vestidor de hombres	5,78	2,40
Investigación y desarrollo	4,49	2,40
Inspección de calidad	5,70	2,40
Jefatura de producción	9,27	2,40
Pasillo de producción	35,40	2,40

Fuente: Laboratorio farmacéutico, American Vitalab.

### **2.2.2. Ventilación**

Se debe proveer adecuada ventilación con el objetivo de que los trabajadores laboren en un área agradable.

Los equipos para el adecuado control de la presión de aire, microorganismos presentes, polvo, humedad y temperatura deben ser provistos para la adecuada manufactura, empaque y almacenaje de fármacos. Los sistemas de manejo de aire deben considerar los siguientes factores:

- Las entradas y salidas de aire deben ser localizadas a manera de minimizar la entrada de partículas y olores de las áreas circundantes. Las salidas de aire no deben ser instaladas cerca de las entradas de aire.
- Donde hay recirculación de aire, se deben tomar las precauciones pertinentes para asegurarse que las partículas provenientes de un área sean removidas antes de pasar a un área distinta. Para ello se recomienda tener sistemas de extracción de polvo.
- Las condiciones de temperatura y humedad deben ser ajustadas para la comodidad de los trabajadores.
- Donde se tengan áreas de producción adyacentes se debe tener presiones diferenciales. En el caso de las áreas de producción de sólidos se recomienda tener presión negativa, con el objetivo de que dichas partículas sólidas no emigren fuera de su zona de manufactura.

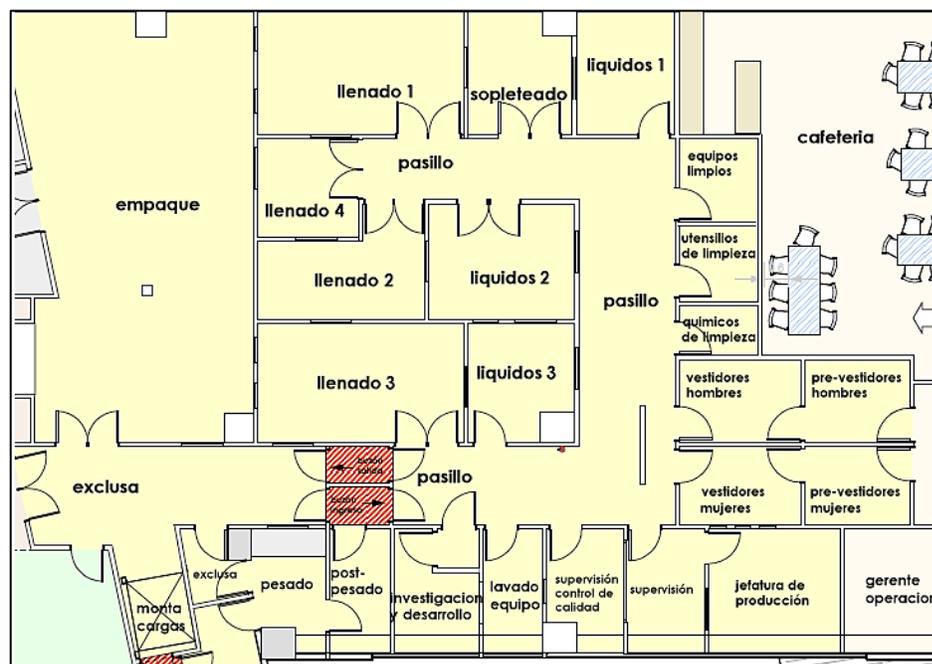
Actualmente la empresa cuenta con equipos de HVAC en las áreas de producción, tanto de líquidos estériles como de no estériles. Los equipos HVAC constan de lo siguiente:

- Unidades manejadoras con capacidad para generar 4 000 y 6 000 CFM de aire.

- Unidad condensadora con refrigerante R-22A, con capacidad de 60 000 Btu/h.
- Sistemas de ductos con aislante térmico de 1" de fibra de vidrio con barrera de aluminio.
- Filtros primarios de un 35 % de eficiencia.
- Filtros secundarios de un 65 % de eficiencia.
- Filtros de bolsa de un 95 % de eficiencia.
- Filtros HEPA de un 99,99 % de eficiencia.
- Manómetros en los filtros y en las áreas con capacidad de medición de 0 a 1 "H<sub>2</sub>O y de 0 a 60 Pa, respectivamente.

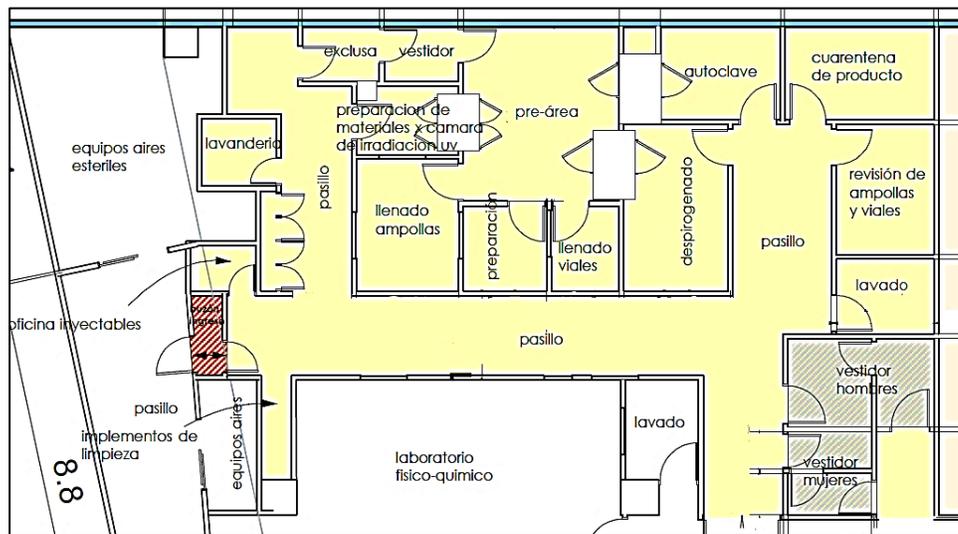
A continuación, se presentan esquemas de las instalaciones del laboratorio.

Figura 1. **Esquema de las áreas de producción de líquidos no estériles**



Fuente: Laboratorio farmacéutico, American Vitalab.

Figura 2. **Esquema de las áreas de producción de líquidos estériles**



Fuente: Laboratorio farmacéutico, American Vitalab.

### 2.3. Sanitización

Toda edificación utilizada para la manufactura, empaque o almacenaje de productos farmacéuticos debe ser mantenida en una condición limpia y salubre. Las edificaciones tienen que mantenerse libres de roedores, aves, insectos o cualquier otra plaga, excluyendo a los animales de laboratorio. La basura y los desechos orgánicos deben ser desechados en una manera sanitariamente efectiva. En el laboratorio se tiene un programa anual de fumigación, en el se especifica que se realiza una fumigación general en los meses de abril y septiembre.

Se deben escribir procedimientos para el uso sustentable de raticidas, insecticidas, fungicidas, agentes fumigadores y agentes sanitizantes. Entre los agentes sanitizantes más usados están el etanol ( $C_2H_6O$ ), isopropanol ( $C_3H_8O$ ), estos tienen un alto poder microbicida, glutaraldehído ( $C_5H_8O_2$ ), como

microbicida, fungicida y esporicida, y compuestos cuaternarios de amonio, como el cloruro de benzalconio ( $C_{21}H_{38}NCl$ ), que son eficaces contra las bacterias, pero no funcionan contra bacterias *Pseudomonas*. El método de utilización es la rotación de los sanitizantes. Es decir, utilizar uno diferente cada semana para evitar que las bacterias desarrollen resistencia al sanitizante.

## **2.4. Procesos de producción y control de medicamentos**

La industria farmacéutica cuenta con una amplia gama de productos, en distintas formas físicas, cuya función es reaccionar en el cuerpo humano de tal forma de desempeñar su objeto farmacológico y al mismo tiempo cumplir las demandas del cliente y al mismo tiempo. Las formas principales en que se pueden encontrar medicamentos en el mercado se detallan a continuación.

### **2.4.1. Polvos o granulados medicinales**

Los polvos o granulados medicinales aparecen en casi todos los aspectos de la farmacia. Tanto en la industria como en la práctica. Las drogas y otros componentes en estado sólido, en el procesamiento de una forma farmacéutica, suelen encontrarse de manera más o menos finamente divididos. Con frecuencia se trata de un polvo cuyo estado de subdivisión es crucial para determinar su comportamiento durante el procesamiento y en la forma farmacéutica determinada. Más allá de su empleo en la fabricación de comprimidos, cápsulas y suspensiones, también hay polvos como forma farmacéutica.

#### **2.4.1.1. Método de producción por precipitación**

Los procesos de precipitación dependen de tres condiciones sucesivas: un estado de sobresaturación (enfriamiento de una solución), formación de núcleos y crecimiento de cristales o de partículas amorfas.

La sobresaturación se puede lograr por evaporación de los solventes de una solución, por enfriamiento de la solución, si el soluto tiene un calor de dilución positivo, por producción de más soluto como consecuencia de una reacción química, o al modificar el medio solvente por adición de diversas sustancias secundarias solubles. En ausencia de cristales sembrados, se requiere sobresaturación significativa para iniciar el proceso de cristalización a través de la formación de núcleos. Es importante informar que un núcleo está formado por diez a unos pocos cientos de moléculas, que tienen la disposición espacial de los cristales que, en definitiva, crecerán de ellas.

Entre los productos comúnmente realizados con este método se encuentran los vasoconstrictores, antiinflamatorios y antipruriginosos.

#### **2.4.1.2. Método de producción de secado por rocío**

La atomización de una solución de uno o más sólidos por medio de un pico, un disco giratorio u otro dispositivo, seguida de evaporación del solvente de las gotitas, se denomina secado por rocío. La naturaleza del polvo resultante es una función de distintas variables, como la concentración inicial del soluto, la distribución de tamaño de las gotitas producidas y la velocidad de remoción del solvente. El peso de una partícula dada está determinado por el volumen de la gotita de la cual provino y por la concentración de soluto. Las partículas producidas son aglomerados de partículas primarias consistentes en

cristales y sólidos amorfos; esto depende de la velocidad y de las condiciones de la eliminación del solvente. Esta manera de llegar al estado de polvo brinda la oportunidad de incorporar múltiples sustancias sólidas en partículas individuales con una composición fija, independientemente del tamaño de la partícula.

Este método es común encontrarlo siendo utilizado en elaboración de productos como eosina, bentonita o ictiol.

#### **2.4.1.3. Equipo utilizado en polvos medicinales**

Cuando se desea una distribución pareja del tamaño con un mínimo de partículas finas, conviene la molienda en circuito cerrado. Esta técnica combina el equipo de molienda con algún tipo de clasificador. En su forma más simple, se utiliza un tamiz para efectuar la separación, y las partículas que superan el tamaño requerido vuelen al molino en forma continua, mientras que las del tamaño deseado pasan a través del tamiz y salen de la cámara de molienda. De esta manera se evita la molienda excesiva. Se recomienda utilizar molinos finos, por ejemplo, el molino de bolas, de barras, de martillo y de disco. Este tipo de molinos producen partículas que, en su mayor parte, pasan por el tamiz de malla 200, lo cual equivale a 74  $\mu\text{m}$ .

En cuanto al mecanismo de mezclado y segregación, tres mecanismos principales son responsables del mezclado:

- Movimiento de convección de porciones relativamente grandes del lecho.
- Claudicación por corte, que reduce fundamentalmente la escala de segregación.
- Movimiento de difusión de partículas individuales.

Los mezcladores más eficientes inducen el mezclado por los tres mecanismos, por ejemplo, el mezclador en “V”. Por consiguiente, éste puede considerarse una operación aleatoria de desplazamiento, en la que intervienen grupos de partículas grandes y pequeñas.

Al permitir que las partículas se muevan entre sí, los mezcladores también establecen las condiciones necesarias para que haya segregación. Toda manipulación de un lecho de polvo con fines de transporte descarga desde una tolva, etc., brinda la oportunidad de segregación. Para evitar la segregación y garantizar un buen mezclado, se recomienda utilizar el mezclador de carcasas gemelas, porque es el mezclador más efectivo actualmente.

Figura 3. **Mezclador en “V”**



Fuente: Servilab. <http://servilab.com.co/mezclador-en-v-para-solidos/>. Consulta: 10 de enero de 2019.

#### **2.4.2. Soluciones, emulsiones, suspensiones y extractos**

Las formas farmacéuticas pueden prepararse empleando vehículos que resulten aceptables desde los puntos de vista farmacéutico y terapéutico. El o los componentes activos pueden disolverse en un solvente acuoso o no acuoso, o prepararse en suspensión, si el fármaco es insoluble, en un medio apropiado, o incorporándolos en una de las fases de un sistema de aceite y agua.

Estas soluciones, suspensiones y emulsiones son útiles por diversos motivos y pueden administrarse por distintas vías: uso oral, introducción en las cavidades corporales o aplicación externa. La dosis puede ajustarse fácilmente mediante dilución, y la preparación líquida oral puede administrarse a niños o a adultos incapaces de deglutir comprimidos o cápsulas. Los extractos eliminan la necesidad de aislar la droga en su forma pura, permiten la administración de varios componentes de un mismo origen y posibilitan el estudio preliminar de drogas derivadas de fuentes naturales.

Por mencionar algunos de los productos que utilizan esta vía de transporte, se tiene que entre los fármacos que están integrados en una emulsión son, por ejemplo, trietanolamina, bórax, ceftriaxona y vitaminas liposolubles como la A, D, E y K. Por otro lado, entre las suspensiones se encuentran comúnmente sustancias como la penicilina, la amoxicilina, metronidazol y la insulina. Finalmente, al hablar de extractos, se pueden mencionar productos como la aspirina, que utiliza extracto de sauce, el taxol, un importante medicamento utilizado contra el cáncer y que posee extracto de *taxus* en sus ingredientes, la morfina, la cual utiliza extracto de adormidera, además del extracto de menta que se utiliza como saborizante en varios productos farmacéuticos y alimenticios a nivel mundial.

La estabilidad del componente activo en el producto final es de gran importancia para el fabricante. En general, las drogas son menos estables en los medios acuosos que en el estado sólido; por lo tanto, es importante estabilizar y preservar en particular las soluciones, las suspensiones y las emulsiones que contengan agua. En estos productos pueden producirse ciertas reacciones químicas simples, como la interacción entre los componentes; la interacción entre el envase y el producto, que puede alterar el pH del producto, y en el caso de componentes sensibles al pH, provocar la formación ulterior de precipitados o de una reacción directa con el agua, como la hidrólisis.

### **2.4.3. Conservadores**

Las materias primas utilizadas en la fabricación de soluciones, suspensiones y emulsiones son excelentes caldos de cultivo para bacterias que se utilizan en la producción de antibióticos, por ejemplo, la *Penicillium chrysogenum*, productora de penicilina, *Cephalosporium acremonium*, productora de cefalosporina, y la *Bacillus subtilis*, productora de bacitracina. El agua es un medio particularmente favorable para el desarrollo de bacterias y debe manipularse con sumo cuidado.

Es importante subrayar que el agregado de un conservador aumenta las probabilidades de que el producto preserve sus características farmacéuticamente aceptables hasta que sea utilizado por el paciente y durante cierto tiempo a partir de entonces. Un conservador debe ser efectivo frente a un amplio espectro de microorganismos, atóxico, estable durante toda su vida útil, no sensibilizante, compatible con los componentes presentes en la forma farmacéutica, barato y esencialmente desprovisto de sabor y olor.

Los conservadores pueden agruparse en diversas clases según la estructura molecular:

- **Alcoholes:** el etanol ( $C_2H_5OH$ ) es útil como conservador cuando se lo utiliza como un solvente, sin embargo, para que sea eficaz se requiere de una concentración relativamente alta (mayor del 10 %). Una concentración demasiado alta podría traer como consecuencia incompatibilidades en los sistemas de suspensión y emulsión, porque puede afectar en la miscibilidad del producto con el solvente y hacer que la fase dispersa se separe del medio de dispersión. El propilenglicol ( $C_3H_8O_2$ ) también se utiliza como solvente en soluciones orales y preparaciones tópicas, y puede actuar como conservador en concentraciones del 15 al 30 %. A diferencia del etanol, este alcohol no es volátil y se utiliza con frecuencia en suspensiones y emulsiones. Otros alcoholes usados son el clorobutanol ( $C_4H_7Cl_3O$ ) y el alcohol feniletílico ( $C_8H_{10}O$ ).
- **Ácidos:** el ácido benzoico ( $C_7H_6O_2$ ) tiene una baja solubilidad en agua (0,34 % a 25 °C). El rango de concentración utilizado con fines inhibidores varía entre el 0,1 y el 0,5 %. Sólo la forma no ionizada es efectiva; y su uso se limita a preparaciones con un pH inferior a 4,5. El ácido sórbico ( $C_6H_8O_2$ ) también posee baja solubilidad en agua (0,3 % a 30 °C). Las concentraciones adecuadas con fines conservadores oscilan entre 0,05 y 2 %. La acción conservadora de este compuesto depende de la forma no ionizada; el ácido sórbico ( $C_6H_8O_2$ ) únicamente es efectivo en un medio ácido.
- **Ésteres:** los parabenos son ésteres del ácido p-hidroxibenzoico ( $C_7H_6O_3$ ) e incluyen los derivados metílico ( $-CH_3$ ), propílico ( $-C_3H_7$ ) y butílico ( $-C_4H_9$ ). La solubilidad en agua de estos compuestos disminuye a medida que el peso molecular aumenta, del 0,25 % para el éster metílico ( $RCOOR'$ ) al 0,02 % para el éster butílico ( $RCOC_3H_6OR'$ ). Estos ésteres

se utilizan ampliamente en los fármacos y son efectivos y estables dentro de un espectro de pH de 4 a 8. Se emplean en concentraciones de hasta aproximadamente el 0,2 %.

#### **2.4.4. Jarabes**

Los jarabes son soluciones concentradas de azúcares, como sacarosa ( $C_{12}H_{22}O_{11}$ ), en agua o en otro líquido. Si se utiliza agua purificada solamente para preparar la solución de sacarosa, la preparación se conoce con los nombres de jarabe o jarabe simple. Además de la sacarosa pueden agregarse otros polioles, como la glicerina ( $C_3H_8O_3$ ), o el sorbitol ( $C_6H_{14}O_6$ ), para retardar la cristalización de la sacarosa o aumentar la solubilidad de los componentes agregados. A menudo se incluye el alcohol como conservador y también como solvente de las esencias aromatizantes; la incorporación de agentes antimicrobianos puede aumentar la resistencia al ataque microbiano. Si la preparación acuosa contiene alguna sustancia medicinal agregada, se le conoce como jarabe medicado.

Para la elaboración de un jarabe es importante seleccionar con sumo cuidado la sacarosa para que esté libre de olores que puedan causar contaminación organoléptica y usar agua purificada desprovista de sustancias extrañas, vasos y recipientes limpios.

Es importante que la concentración de sacarosa se aproxime al punto de saturación (211,7 g  $C_{12}H_{22}O_{11}$  en 100 g de agua, a 25 °C), pero sin llegar a él. En las soluciones con concentraciones de sacarosa del 65 % en peso o más, la solución retardará el desarrollo de microorganismos. Sin embargo, una

solución saturada puede conducir a la cristalización de una fracción de la sacarosa al modificarse la temperatura.

Los jarabes se preparan de diversas maneras, y la selección del método apropiado depende de las características físicas y químicas de las sustancias que forman parte de la preparación.

- Solución con calor: este es el método habitual cuando el componente principal no es volátil ni termolábil y cuando se desee una preparación rápida. La sacarosa se agrega a la solución acuosa con agua purificada y se calienta hasta obtener la solución; luego se filtra la solución y se agrega una cantidad suficiente de agua purificada hasta completar el peso o el volumen deseados. Por lo general es preferible calentar el jarabe hasta el punto de ebullición para coagular el material albuminoso y separarlo después mediante filtrado.
- Agitación sin calor: este proceso se utiliza cuando el calor se asocia con pérdida de componentes volátiles importantes. Cuando se elaboran cantidades mayores de 2 mL, la sacarosa debe agregarse a la solución acuosa en un frasco cuyo tamaño sea aproximadamente el doble del recipiente utilizado para el jarabe. Esta precaución posibilita la agitación activa con una solvatación rápida.
- Agregado de un líquido medicinal al jarabe: este método se utiliza en aquellos casos en los que el jarabe se medica con extractos líquidos, tinturas u otros líquidos. Los jarabes preparados de ese modo generalmente desarrollan precipitados, dado que a menudo el alcohol es un componente de los líquidos usados con esta finalidad, y las sustancias resinosas y oleosas disueltas por el alcohol precipitan cuando se mezclan con el jarabe, lo que da lugar a preparaciones antiestéticas.

#### **2.4.5. Inhalaciones e inhalantes**

Estas preparaciones se elaboran con la finalidad de que la droga sea transportada hasta el sistema respiratorio del paciente. El vapor o las partículas nebulizadas llegan al área afectada y alivian rápidamente los síntomas de congestión nasal y bronquial.

Las inhalaciones son drogas o soluciones o suspensiones de una o más drogas administradas por vías respiratorias o vía oral con el fin de obtener un efecto local. Las soluciones de drogas en agua estéril para inhalación o las soluciones inhalatorias en cloruro de sodio (NaCl), al 0,9 % p/v pueden ser nebulizadas mediante el uso de gases inertes, como el nitrógeno o el argón. Los nebulizadores son adecuados para la administración de soluciones inhalatorias solo si forman gotitas lo suficientemente pequeñas y uniformes en tamaño como para que puedan llegar hasta los bronquios.

#### **2.4.6. Emulsiones múltiples**

Una innovación tecnológica reciente consiste en el desarrollo de emulsiones múltiples. La fase dispersa de estas emulsiones contiene gotitas aún más pequeñas que son miscibles con la fase continua. Así, la emulsión puede ser *O/W/O* (aceite/agua/aceite), cuando la fase acuosa se encuentra entre dos fases oleosas, o *W/O/W* (agua/aceite/agua) cuando las fases acuosas interna y externa está separadas por una fase oleosa. En estos sistemas se utilizan emulsificantes hidrofóbicos e hidrofílicos y ambos ejercen sobre el producto y su estabilidad.

Las emulsiones *O/W/O* se forman de manera más adecuada con surfactantes no iónicos lipófilos utilizando sistemas simples emulsificados con

goma arábica, mientras que las emulsiones múltiples W/O/W se forman mejor con surfactantes no iónicos en un procedimiento de emulsificación en dos etapas.

La preparación de emulsiones requiere cierta cantidad de energía para formar la interface entre las dos fases y una cantidad de trabajo adicional para mezclar el sistema y contrarrestar la resistencia al flujo. Además, a menudo se suministra calor al sistema para fundir sólidos y/o reducir la viscosidad de la fase oleosa.

#### **2.4.7. Esterilización**

El proceso de esterilización destruye o elimina microorganismos presentes en el producto, asegurándose de que cumpla con un muy alto nivel de probabilidad de que el producto se encuentra libre de riesgos de infección. En la actualidad, el proceso de esterilización consiste en que la probabilidad de hallar una unidad no estéril sea de menos de una en un millón

El procedimiento para la esterilización de una droga, una preparación farmacéutica o un instrumental médico está determinado en gran medida por la naturaleza del producto. Es importante recalcar que no es posible aplicar la misma técnica de esterilización en forma universal, dado que las propiedades características de ciertos materiales pueden conducir a su destrucción o modificación.

Los métodos para la inactivación de microorganismos pueden dividirse en físicos o químicos. Los métodos físicos consisten en calor húmedo, calor seco e irradiación, siendo el método de calor húmedo en autoclave el utilizado en la empresa donde se realiza esta investigación. La filtración estéril es otro proceso físico que sólo remueve microorganismos, pero no los inactiva. Los métodos químicos consisten en el uso de esterilizantes gaseosos o líquidos.

Cada método de esterilización puede evaluarse utilizando valores experimentales que representan los índices de inactivación general del proceso. Por ejemplo, es posible diagramar un índice de mortalidad o una curva de supervivencia para una especie estandarizada para diferentes condiciones de esterilización. Para ello se relaciona el logaritmo de los microorganismos sobrevivientes en función del tiempo de exposición al método de esterilización. En la mayoría de los casos, estos datos muestran una relación lineal, típica de una cinética de primer orden, y sugieren que una proporción constante de una población contaminante queda inactivada. La ecuación típica sería como sigue:

$$\ln\left(\frac{A_{t=t}}{A_{t=0}}\right) = -kt$$

Dónde:

- $A_{t=t}$  es la carga microbiana en el tiempo medido en UFC/s.
- $A_{t=0}$  es la carga microbiana inicial o en el tiempo cero en UFC/s.
- $k$  es la constante de proporcionalidad en  $s^{-1}$ .
- $t$  es el tiempo en segundos.

#### **2.4.8. Preparados parenterales**

La forma parenteral de administración difiere de todas las otras por los requerimientos singulares derivados de la inyección directa de las drogas en el tejido corporal, luego de atravesar el sistema protector primario de la piel (epidermis) y mucosas. Por consiguiente, los medicamentos deben ser excepcionalmente puros y estar libres de contaminantes físicos, químicos y biológicos. Estos requerimientos gravan la industria farmacéutica con la pesada responsabilidad de ejercer BPM en la elaboración de las formas de administración parenteral y a los farmacéuticos con la de ejercer buenas

prácticas asépticas (BPA), al dispensarlas para su administración a los pacientes.

De los desarrollos técnicos que contribuyeron con los estándares de calidad elevados obtenibles en la actualidad en la preparación de formas parenterales los dos que es probable que contribuyeran más son el flujo unidireccional de aire con alta filtración de partículas (HEPA), y la microfiltración de soluciones con membrana. El primero hizo posible que se logrearan condiciones ambientales ultra limpias para el procesamiento y el último, que se retiren partículas de las soluciones, mediante filtración, tanto las viables como las inviables, de tamaño microbiano y más pequeñas (aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$ ).

## **2.5. Vehículos**

Como la mayor parte de las inyecciones de líquido están muy diluidas, el componente que se encuentra presente en mayor proporción es el vehículo. En condiciones normales, un vehículo carece de actividad terapéutica y no es tóxico. Sin embargo, es de gran importancia en la forma farmacéutica porque presenta la forma activa del compuesto a los tejidos corporales para su absorción. Por lo común, la absorción es más rápida y completa cuando una droga se presenta como solución acuosa. La absorción de una suspensión puede afectare por factores como viscosidad del vehículo, su capacidad para humedecer las partículas sólidas, equilibrio de solubilidad producido por el vehículo y coeficiente de distribución entre el vehículo y los sistemas acuosos del organismo.

El vehículo de mayor importancia para los productos parenterales es el agua. Para satisfacer las especificaciones de la *United States Pharmacopeia*

(USP) referidas al agua para inyección (API) puede prepararse agua de calidad adecuada, para el preparado y la higiene de superficies de contacto con el producto mediante destilación y ósmosis inversa.

## **2.6. Solutos**

Se debe tener mucho cuidado en la selección de los productos químicos activos y los excipientes a granel para asegurar que su calidad sea apropiada para la administración parenteral. Un bajo nivel microbiano aumentará tanto la efectividad de la asepsia como el proceso de esterilización terminal usados para el producto. Además, los ingredientes no pirógenos aumentan la apirogenicidad del producto inyectable final. Las impurezas químicas deberían ser virtualmente inexistentes en materias primas para productos parenterales, porque las impurezas no son fáciles de retirar durante el procesamiento del producto.

Según las drogas involucradas, aun las trazas de residuos pueden ser perjudiciales para el paciente o causar problemas de estabilidad en el producto. El fabricante deberá usar el mejor grado químico obtenible y emplear su perfil analítico para determinar que cada lote de producto utilizado en la forma farmacéutica tenga las especificaciones requeridas.

## **2.7. Pirógenos o endotoxinas**

Los pirógenos son productos del metabolismo microbiano. Las sustancias pirógenas más potentes son constituyentes de la pared celular de las bacterias grampositivas y los hongos también producen pirógenos, pero de menor potencia y de naturaleza química diferente. Las endotoxinas son lipopolisacáridos de alto peso molecular. En los estudios realizados se

demonstró que la porción lipídica es responsable de la actividad biológica. Como las endotoxinas son los pirógenos más potentes y las bacterias gramnegativas son ubicuas en el ambiente, esta descripción se centrará en las endotoxinas y en el riesgo que implica su presencia como contaminantes en productos estériles.

Los pirógenos son contaminantes si se encuentran en productos farmacéuticos parenterales y no deben estar allí. En general es poco práctico y a veces imposible eliminar los pirógenos ya presentes sin afectar el medicamento. Por consiguiente, se debe apuntar a la prevención de la introducción o al desarrollo de pirógenos en todos los aspectos de la preparación y el procesamiento del producto. Los pirógenos pueden ingresar en un preparado por cualquier medio que introduzca microorganismos vivos o muertos.

Los pirógenos pueden destruirse mediante calentamiento a altas temperaturas. El proceso típico para la despirogenación de elementos de vidrio y equipos es calentarlos a 250 °C durante 45 minutos. También se informó que el calentamiento a 650 °C durante 1 minuto o a 180 °C durante 4 horas destruye los pirógenos. De manera similar, los envases y dispositivos plásticos deben protegerse de la contaminación por pirógenos durante la fabricación y el almacenamiento, ya que las formas conocidas para destruir pirógenos afectan el plástico. Por otro lado, se sabe que las resinas de intercambio iónico y los filtros de membrana cargados positivamente eliminan pirógenos del agua. Además, aunque la ósmosis inversa los elimina, el método más seguro para su eliminación del agua es la destilación.

## **2.8. Evaluación del control ambiental**

Los fabricantes de productos estériles usan muchos recursos para controlar el ambiente con el fin de que estos productos críticos puedan prepararse sin contaminación. No obstante, deben efectuarse pruebas para determinar el nivel de control alcanzado en realidad. Por lo general, las pruebas implican el recuento de partículas viables e inviables suspendidas en el aire o posadas sobre las superficies en el lugar de trabajo. Para establecer en forma óptima los resultados esperados de la prueba se usa un recuento basal, que se determina al promediar numerosos recuentos cuando el proceso opera bajo condiciones controladas.

Durante el programa de monitoreo ulterior se vigilan con cuidado los resultados de las pruebas en lo que respecta a recuentos individuales elevados, tendencia al crecimiento y otras anomalías. Si estos resultados exceden niveles de alerta o de acción seleccionados; debe emprenderse un plan de acción para determinar si se requieren medidas correctoras y cuáles deben ser.

Por lo general las pruebas usadas miden partículas en un volumen de aire muestreado o bien las partículas que se posan o están presentes en las superficies. Un contador de partículas electrónico detectará todas las presentes en un litro de aire al instante, pero no diferenciará entre las viables y las inviables. Sin embargo, debido a la necesidad de controlar el nivel de microorganismos en el ambiente en el que se procesan los productos estériles, también es necesario detectar partículas viables, que por lo común se encuentran en menor cantidad que las inviables y sólo son detectables como unidades formadoras de colonias (UFC) después de un período de incubación adecuado, por ejemplo, 48 horas a 30 a 35 °C. De este modo, los resultados

de las pruebas no se conocerán hasta luego de 48 horas de haber tomado las muestras.

Los sitios para la obtención de muestras deben planificarse de forma que revelen niveles de contaminación que podrían resultar críticos en el control del ambiente, como lugares cercanos a la fabricación o llenado de producto y cercano a la inyección de aire limpio a las áreas. Por ejemplo, el paso más crítico del proceso suele ser el llenado de envases dispensadores, sitio que es evidente que requiere monitoreo. Otros ejemplos son vestuario, sitios de mucho tránsito de ingreso y egreso en el área de llenado, penetración de líneas transportadoras a través de las paredes y sitios cercanos a la entrada y salida del sistema de aire.

Para obtener un recuento de microorganismos en un volumen de aire medido se exponen cajas de Petri para cultivo con agar nutritivo al asentamiento de microorganismos del aire. Este método es muy sencillo y económico, pero sólo detecta los microorganismos que se depositaron sobre la placa, y por consiguiente no mide la cantidad en un volumen de aire determinado. No obstante, si las condiciones de exposición se repiten de manera constante puede resultar significativa la comparación de UFC de un sitio de muestreo en diferentes tiempos.

## **2.9. Fabricación del producto**

Los principios básicos empleados para preparar el producto son esencialmente los mismos que los usados históricamente por farmacéuticos. Sin embargo, una producción a gran escala requiere ajustes apropiados en el proceso y en su control.

Primero se desarrollará y archivará una fórmula magistral. Cada lote se prepara a partir de la fórmula madre y se confirma su exactitud. Toda medición deberá realizarse con la mayor exactitud posible. Aunque la mayor parte de los líquidos se expende por volumen, la fabricación se establece por su peso, ya que las determinaciones de peso pueden hacerse con mayor exactitud que las mediciones del volumen y no varían con la temperatura.

## **2.10. Análisis y adecuación de aire en la industria farmacéutica**

El grado de filtración del aire, juega un papel importante en el control de la contaminación cruzada. El tipo de filtros requeridos para diferentes aplicaciones depende de:

- Calidad del aire ambiental inyectado y el retorno de éste.
- Número de cambios de aire por hora.

Los microorganismos presentes en el aire son un riesgo potencial de contaminación de materias primas, productos semi terminados, de procesos, de pacientes, y personal que trabaja en áreas que requieran calidad de aire controlado.

El aire para las áreas de producción debe cumplir con las siguientes especificaciones: 18 a 25 °C, 30 a 65 % de humedad relativa, cumplir con la clasificación de aire, la cual se menciona posteriormente, y que cumpla la presión en cascada, siendo la presión del cuarto con mayor inocuidad mayor en al menos 5 Pa al de menor inocuidad.

En el muestreo y análisis de contaminantes atmosféricos se debe distinguir entre emisión e inmisión. El concepto de emisión implica la

concentración de un contaminante que es lanzado o vertido por un foco emisor, mientras que aire ambiente, a veces llamado inmisión, se refiere a la concentración de un contaminante, existente a nivel del suelo y es, por tanto, el que respira el ser humano. De estos conceptos, se derivan las diferentes magnitudes existentes en emisión y aire ambiente y, por tanto, la necesidad de diferentes técnicas de muestreo y análisis.

Cuando diferentes productos son fabricados al mismo tiempo, en diferentes áreas, deben tomarse medidas para asegurar que los polvos puedan moverse de un área a otra.

A continuación, se presenta una tabla con los parámetros que se exige cumpla el aire en las áreas de producción farmacéutica.

Tabla V. **Norma ISO 14644: Concentración de partículas por m<sup>3</sup> de aire**

Clasificación ISO 14664	Tamaño de partícula					
	≥0.1 µm	≥0.2 µm	≥0.3 µm	≥0.5 µm	≥1.0 µm	≥5.0 µm
Clase 4	10 000	2 370	1 020	352	83	-
Clase 5	100 000	23 700	10 200	3 520	830	29
Clase 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 300	293
Clase 7	-	-	-	352 000	83 000	2 930
Clase 8	-	-	-	3 520 000	830 000	29 300
Clase 9	-	-	-	35 200 000	8 300 000	293 000

Fuente: <http://saffron.pharmabiz.com/article/detnews.asp?articleid=29219&sectionid=50>.

Consulta: 10 de enero de 2019.

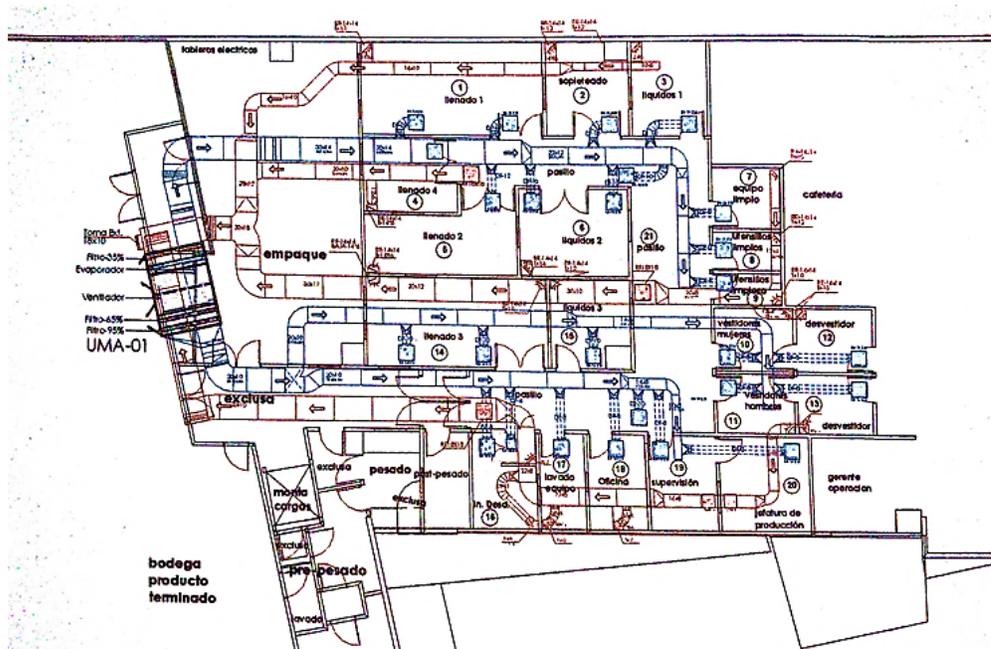
La correcta dirección del movimiento del aire, el sistema de presión en cascada ayuda a prevenir la contaminación cruzada. El corredor debe mantenerse con alta presión con respecto a los cuartos y los cubículos a una presión más alta que la presión atmosférica.

La presión en cascada se usa actualmente y debe ser apropiada al producto y al método de fabricación empleado. Las paredes, techos, lámparas y ventanas deben estar selladas, las puertas deben ser herméticas.

La presión diferencial entre cuartos adyacentes es un parámetro crítico. La más aceptada presión diferencial es de 15 Pa ( $1,48 \times 10^{-4}$  atm), pero la presión diferencial puede estar entre 5 y 20 Pa ( $4,93 \times 10^{-5}$  a  $1,97 \times 10^{-4}$  atm), lo cual también es aceptable.

A continuación, se presenta un esquema del recorrido del sistema de aire de la empresa.

Figura 4. **Esquema del recorrido del aire purificado (azul) y retorno del aire contaminado (rojo) de la planta de producción**



Fuente: Laboratorio farmacéutico, American Vitalab.

### 2.10.1. Tipos de aire en ambientes cerrados

El aire puede clasificarse en cuatro tipos, dependiendo de las áreas dentro del laboratorio farmacéutico y del cuidado que debe tenerse en ellas para evitar la contaminación, como una guía para las BPM, según la cantidad de partículas presentes en el aire. A continuación, se presenta la clasificación y definición.

Tabla VI. **Concentración límite de partículas por m<sup>3</sup> de aire durante la producción**

Grado	Tamaño de partícula	
	0,5 µm	5,0 µm
A	3 500	0
B	350 000	2 000
C	3 500 000	20 000
D	No definido	No definido

Fuente: Grupo Europeo de Ingeniería Agroalimentaria y Ambiental.

Tabla VII. **Concentración límite de partículas por m<sup>3</sup> de aire durante el reposo**

Grado	Tamaño de partícula	
	0,5 µm	5,0 µm
A	350	0
B	3 500	0
C	350 000	2 000
D	3 500 000	20 000

Fuente: Grupo Europeo de Ingeniería Agroalimentaria y Ambiental.

#### **2.10.1.1. Sección de aire clase “A”**

Es el área de operación de alto riesgo, tal como llenado de producto estéril. Estas condiciones se consiguen normalmente bajo la campana de flujo laminar. Normalmente las condiciones se logran mediante una estación de trabajo con flujo de aire unidireccional. Los sistemas de flujo de aire unidireccional deben proporcionar una velocidad de aire homogénea de 0,36 a 0,54 m/s en una posición de prueba definida de 15 a 30 cm por debajo del filtro terminal o del sistema distribuidor de aire.

La velocidad en el nivel de trabajo no debe ser inferior a 0,36 m/s. Los sistemas de filtración de aire deben proporcionar una velocidad homogénea de aire en el punto de trabajo. Es llamada área al 99,9 % estéril.

#### **2.10.1.2. Sección de aire clase “B”**

Este es el entorno ambiental de la sección de clase A en las preparaciones asépticas y el llenado.

#### **2.10.1.3. Sección de aire clase “C”**

Es el área donde se lleva a cabo la preparación de producto con esterilización final o por filtración, tal como áreas de manufactura y procesos de filtración con sistemas cerrados.

#### **2.10.1.4. Sección de aire clase “D”**

Es el área de fabricación de medicamentos menos delicados o bien áreas para realizar fases menos críticas en la fabricación de fármacos estériles. En

ella se abarcan revisión de ampollas y viales, bodega de producto en cuarentena, esterilización de materiales y despirogenización de equipo.

Tabla VIII. **Áreas donde se requiere control y clasificación de aire**

<b>Grado</b>	<b>Área</b>
A	Campana de flujo laminar de líquidos estériles
B	Entorno de campana de flujo laminar de líquidos estériles
C	Pasillo a áreas de producción del líquidos estériles
D	Áreas de producción de líquidos no estériles

Fuente: elaboración propia.

A continuación, se muestra una tabla con las especificaciones que debe cumplir el aire según su clasificación.

Tabla IX. **Especificaciones de aire para áreas de fabricación**

<b>Aire</b>	<b>Partículas no viables (/m<sup>3</sup>)</b>		<b>Partículas viables</b>	<b>Presión diferencial</b>	<b>Temperatura y humedad</b>
	Condiciones estáticas/dinámicas				
	≥ 0,5 µm	≥ 5,0 µm			
Clase "A" (ISO - 5)	3 520 / 3 520	20 / 20	≤ 1 UFC/placa	≥ 15 Pa	18 a 25 °C 30 a 65 % HR
Clase "B" (ISO - 6)	3 520 / 352 000	29 / 2 900	≤ 5 UFC/placa	≥ 15 Pa	18 a 25 °C 30 a 65 % HR
Clase "C" (ISO - 7)	352 000 / 3 520 000	2 900 / 29 000	≤ 50 UFC/placa	> 10 Pa	18 a 25 °C 30 a 65 % HR
Clase "D" (ISO - 8)	3 520 000 / N.A.	29 000 / N.A.	≤ 100 UFC/placa	> 5 Pa	18 a 25 °C 30 a 65 % HR

Fuente: Apéndice A, Normativa Oficial Mexicana (NOM-059-SSA1-2015).

### **2.10.2. Muestreo microbiológico de aire en ambientes cerrados**

El muestreo de contaminantes en el aire va unido a los objetivos de éste. El método que utiliza es el muestreo periódico, el cual está basado en un plan predefinido y consistente básicamente en:

- Muestreo por estaciones: por ejemplo, un mes o dos semanas cada período estacional. En el caso de una validación de un sistema de purificación de aire se hará diariamente durante 20 días, según lo exigido por el Informe 32 de la OMS.
- Un día de cada ocho: muy útil cuando hay limitaciones económicas o de recursos humanos. De esta manera, se tienen muestras representativas de todos los días del año.

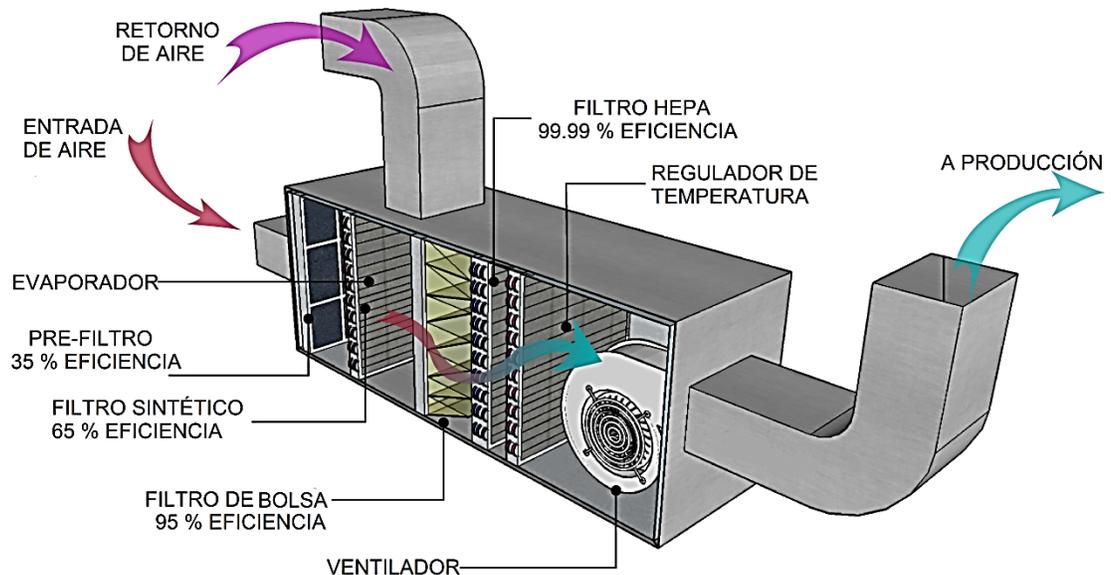
Para una buena captación se requiere:

- Utilización de un dispositivo de medida de volumen de la muestra de aire. Un dispositivo de esta naturaleza debe calibrarse con tanto cuidado como se calibraría un aparato de vidrio para volumetrías, porque estos dispositivos realizan la medida por volumetría. El resultado de esta técnica se obtiene en UFC por metro cúbico de aire.
- Utilización de cajas de Petri descubiertas durante cuatro horas para la captación de microorganismos. En este caso se utiliza tanto agar Trypticasa de soya, para colonias bacterianas, y agar Sabouraud para el crecimiento de colonias fúngicas, es decir, una caja de cada una por punto de muestreo. La cantidad de puntos de muestreo es igual a la raíz cuadrada del área del cuarto a analizar. Posteriormente deben dejarse incubar las siembras, siendo el tiempo de 2 días a 35 °C para las cajas con agar Trypticasa de soya y de 4 días a 30 °C para las cajas con agar Sabouraud, para finalmente hacer el conteo microbiano.

### 2.10.3. Limpieza de gases

Los filtros para limpieza de gases comprenden filtros de almohadilla para polvo atmosférico, y lechos granulares y filtros de bolsas para el tratamiento de polvos de proceso. El aire se limpia haciéndolo pasar a través de almohadillas de pulpa de celulosa, algodón, fieltro, fibra de vidrio o tamices metálicos; el material filtrante puede estar seco o recubierto con un aceite viscoso que actúa como un retenedor de polvo. Para tratamiento ligero las almohadillas filtrantes se desechan, pero en la limpieza de gases a gran escala con frecuencia se lavan y se recubren con aceite. Los filtros son colocados dentro de un gabinete metálico, llamado manejadora de aire HVAC.

Figura 5. Esquema del recorrido del aire en la manejadora



Fuente: Ahu Layout. <https://www.pinterest.cl/pin/697143217292765369/?lp=true>.

Consulta: 24 de marzo de 2019.

Un filtro de bolsa contiene una o más bolsas grandes de fieltro o de una tela fina instaladas en el interior de una carcasa metálica. El gas cargado de polvo por lo general entra en la bolsa por el fondo y asciende dejando detrás el polvo, si bien a veces el flujo es en sentido contrario. La eficiencia alcanza hasta 99 % aun con partículas extraordinariamente finas, mucho más finas que las aberturas en el material de las bolsas. Con cierta frecuencia, se interrumpe de forma automática el flujo invirtiéndose el de gas limpio, o bien se sacude la bolsa de manera mecánica para retirar el polvo que puede recuperarse o desecharse.

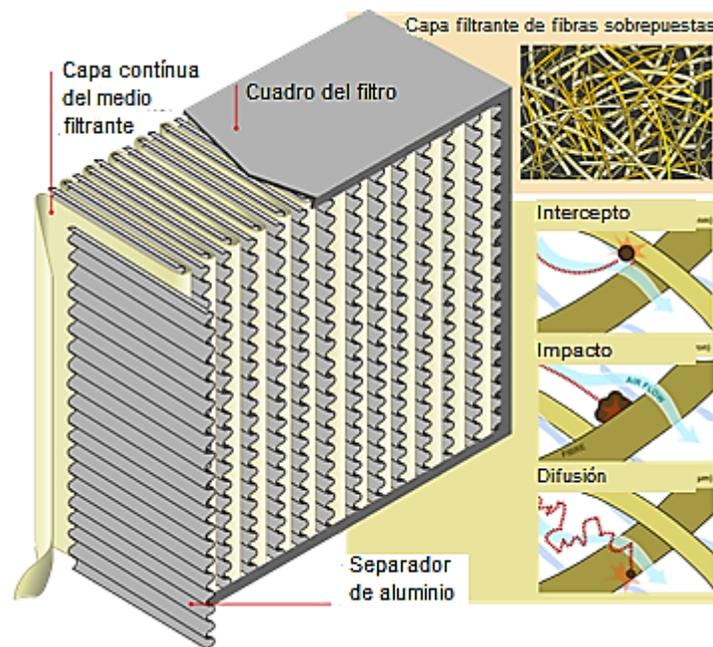
En la mayor parte de los casos los filtros de bolsas actúan como clarificadores, atrapando las partículas en el tejido de la bolsa, pero con cargas pesadas de polvo se deja una delgada, pero definida torta de polvo antes de retirarlo.

Para la validación de un sistema de purificación de aire se utilizará un juego de varios filtros. Primeramente, se debe hacer pasar el aire por un filtro, a veces llamado pre-filtro, hecho con fibra sintética lavable con un 35 % de eficiencia. Luego, el aire se hará pasar por un filtro, también de fibra sintética, pero con aberturas más reducidas, que permiten tener una eficiencia del 65 %. Y posteriormente, se tiene el filtro de bolsa, este cuenta con un 95 % de eficiencia. En el caso de las áreas de producción y manejo de líquidos estériles, se utiliza adicionalmente un filtro HEPA, que posee una eficiencia del 99,99 %.

Los filtros HEPA tienen una vida útil variable, dependiendo de su uso. Un filtro que se utiliza diariamente y sin filtros previos de menor eficiencia podría durar únicamente 3 meses. Sin embargo, un filtro HEPA que posea una batería

de filtros previos y que no se utiliza diariamente, como es el caso en la empresa del estudio, puede llegar a mantener su integridad hasta por 5 años.

Figura 6. **Esquema y partes de un filtro HEPA**



Fuente: Wikipedia. <https://es.wikipedia.org/wiki/HEPA>. Consulta: 19 de marzo de 2019.

## 2.11. **BPM en la industria farmacéutica**

Las buenas prácticas de manufactura son un sistema que ayuda a asegurar que los fármacos sean producidos y controlados constantemente por estándares de calidad. En cada caso de producción farmacéutica las BPM se diseñan buscando minimizar los riesgos para la calidad que no puedan ser eliminados simplemente controlando la calidad del producto final. Los riesgos principales son:

- Contaminación inesperada de productos, causando daño a la salud o incluso la muerte.
- Etiquetas incorrectas en los envases, que podrían significar que los pacientes reciban la medicina incorrecta.
- Ingrediente escaso o demasiado activo, dando por resultado el tratamiento ineficaz o efectos nocivos.

Las buenas prácticas de manufactura cubren todos los aspectos de la producción: materias primas, premisas, equipo, entrenamiento e higiene del personal, detallando por escrito el procedimiento para cada proceso que podría afectar la calidad del producto final. Debe haber sistemas que proporcionen las pruebas documentales de que los procedimientos son seguidos consistentemente a lo largo del proceso de fabricación y durante todas las corridas de producción.

La instrumentación de un programa BPM no debe entenderse como un costo sino como una inversión. La experiencia de la industria revela indiscutiblemente que, si los productos son fabricados con calidad heterogénea o deficiente, en el mediano plazo la falta de un programa BPM, lejos de ser un ahorro para la empresa, es precisamente uno de sus mayores costos.

Más aún, una inversión en la adopción de BPM conllevará no sólo una mejoría en la salud de los pacientes tratados con los productos de la empresa, sino que esto tiene un impacto directo en la credibilidad de la empresa y de la industria y amplía los horizontes de venta de los productos fabricados, lo que en el largo plazo vierte sus beneficios en la comunidad, generando un círculo virtuoso.

En las farmacéuticas de Guatemala se exige la ejecución de BPM's en cuanto a las instalaciones, por ejemplo, que exista curva sanitaria en las áreas de producción, que las luminarias estén empotradas al techo, que las rejillas de inyección y extracción de aire estén descubiertas y sin obstáculos, que se tenga presiones diferenciales entre los distintos ambientes de producción, que los uniformes de los operarios se laven a diario y que deban cambiarse al salir de las áreas y volverse a cambiar al volver a sus áreas, que los operarios de producción estéril se bañen antes de entrar al vestidor de dicha área, entre otras. Todas ellas con el fin de garantizar la inocuidad del producto.

La importancia de las BPM radica en que las medicinas de mala calidad no solamente ponen en peligro la salud, ya sea conteniendo sustancias tóxicas que pudieran haber sido agregadas no intencionalmente, o bien careciendo del efecto terapéutico previsto si la cantidad de los ingredientes demandados es diferente que la debida, sino que además son una pérdida de dinero para los gobiernos y los consumidores individuales.

Por ello, la instrumentación de las buenas prácticas de manufactura es de suma importancia para permanecer en el negocio, y además, constituyen un fuerte impulso cuando se busca crecer, dado que las oportunidades de exportación de fármacos dependen mucho de estas BPM, puesto que la mayoría de los países aceptan solamente la importación y venta de medicinas que han sido fabricadas con base en prácticas de manufactura internacionalmente aceptadas, tales como las avaladas por el RTCA.

Es precisamente por lo anterior que no sea una casualidad que los gobiernos que buscan promover la exportación de productos farmacéuticos lo hagan en buena medida promoviendo la obligatoriedad de producir bajo BPM

para toda la industria farmacéutica y entrenando a sus inspectores en requisitos de BPM.

## **2.12. Inspección y validación de sistemas críticos farmacéuticos**

Existen tres etapas de validación fundamentales:

- Calificación de Instalaciones (CI o IQ).
- Calificación de Operación (CO u OQ).
- Calificación de Desempeño (CD o PQ).

### **2.12.1. Calificación de instalaciones (CI o IQ)**

La calificación de instalaciones (o comúnmente conocida como Calificación IQ, por sus siglas en inglés *Installation Qualification*) muestra la evidencia que la identificación, condiciones de ubicación e instalación, servicios básicos, conexiones eléctricas y sistemas de seguridad implementados, instalados o modificados en cada una de las áreas, equipos o procesos de la planta funcionan correctamente acorde a las especificaciones de diseño preestablecidas, tomando en cuenta las recomendaciones del fabricante; y toda esta información debe estar documentada.

Para ello, primeramente, se deben establecer las especificaciones de diseño de las instalaciones, servicios y equipos a fin de que en conjunto funcionen de manera óptima. Esta etapa es conocida como Calificación de Diseño (DQ). Se realizan actividades como cotizaciones a proveedores, requerimientos de equipos o sistemas y características de los equipos o sistemas.

La calificación del diseño (DQ) se puede desarrollar por aparte de la calificación de instalación (IQ), pero para fines prácticos de esta empresa se incluirá en el mismo protocolo, es decir, las calificaciones DQ e IQ se realizarán en una sola calificación.

Se definen los criterios de aceptación y se evalúan acorde al uso del área, sistema o equipo, para conocer cada uno de estos criterios definidos recurrir al protocolo respectivo, según sea el caso.

Una de las operaciones específicas para la calificación IQ es la calibración de los instrumentos de medición, porque permite estimar la incertidumbre con que cuentan estos y emite resultados que respalden la operación correcta de los mismos, es útil y fundamental para la calificación de operación OQ.

### **2.12.2. Calificación operativa (CO u OQ)**

La calificación de Operación (o comúnmente conocida como Calificación OQ, por sus siglas en inglés *Operation Qualification*) muestra la evidencia que los elementos (equipo, instalaciones y sistemas) que conforman un proceso operan correctamente de acuerdo con las especificaciones y los criterios de aceptación establecidos; por lo tanto, toda esta información debe estar documentada. Para el desarrollo de esta etapa ya se debe contar con Procedimientos Estándar de Operación (PEO's) y la instrumentación debe estar calibrada.

### **2.12.3. Calificación de desempeño (CD o PQ)**

La calificación de Desempeño (o comúnmente conocida como Calificación PQ, por sus siglas en inglés *Performance Qualification*) muestra la evidencia

que los resultados obtenidos aseguran la consistencia, repetitividad y confiabilidad de los procesos, equipos o sistemas a través del tiempo. Dicho de otra forma, se confirma el cumplimiento de las especificaciones preestablecidas en todas fases de operación del sistema.

Para el desarrollo de esta etapa, los PEO's deben estar aprobados y documentados, los parámetros definidos deben medirse, documentarse y verificar que estén dentro de los límites establecidos, y contar con técnicas de análisis robustas validadas.

### **2.13. El reglamento técnico centroamericano (RTCA 11.03.42:07)**

Este reglamento técnico establece los principios y directrices de las Buenas Prácticas de Manufactura que regulan todos los procedimientos involucrados en la manufactura de productos farmacéuticos a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos. Es de aplicación a los laboratorios fabricantes de productos farmacéuticos en los países centroamericanos.

El RTCA dicta que los laboratorios fabricantes deben velar porque todas las operaciones de fabricación se lleven a cabo de conformidad con la información aprobada en la Licencia Sanitaria o Permiso sanitario de funcionamiento otorgado por la Autoridad Reguladora del país. El RTCA está regulado en Centroamérica por los entes gubernativos siguientes: el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala, la Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador, el Ministerio de Salud de Nicaragua, la Secretaría de Salud Pública de Honduras, y el Ministerio de Salud de Costa Rica.

Dentro de los capítulos del RTCA se contemplan las BPM y procedimientos a seguir en el día a día de un laboratorio farmacéutico. Estos capítulos son:

- Organización y personal del laboratorio, contemplando organigramas, responsabilidades, capacitación, salud e higiene del personal.
- Edificios e instalaciones, mencionando temas como ubicación, diseño y características de la construcción, mantenimiento, flujos de personal y de materiales, exclusividad de las áreas y seguridad industrial.
- Equipo, haciendo énfasis en la calibración, mantenimiento y limpieza de los equipos de las áreas de producción, de control de calidad, de los sistemas de agua purificada, agua para inyección y aire HVAC.
- Materiales y productos, como materias primas y su muestreo, proveedores, productos terminados y productos de devolución.
- Documentación general del laboratorio.
- Producción, mencionado temas como prevención de contaminación cruzada, trazabilidad, controles en proceso, tales como etiquetado, controles microbiológicos y fisicoquímicos.
- Control y garantía de calidad, siendo subtemas importantes el muestreo de materia prima y producto terminado, documentación, metodologías analíticas y estudios de estabilidad para productos nuevos.
- Validación, enfatizando la realización de protocolos e informes, y la correcta calificación y validación de sistemas críticos, equipo de producción y control de calidad, procesos de fabricación, procesos de limpieza y sanitización e instalaciones.
- Quejas, reclamos y retiros de productos del mercado.

Adicionalmente, el RTCA contempla anexos de mucha importancia para la obtención de datos precisos de la normativa aplicable a las BPM. Dichos anexos son: (a) fabricación de productos farmacéuticos estériles, (b) fabricación

de productos farmacéuticos  $\beta$ -lactámicos, y (c) fabricación de productos con hormonas y productos citostáticos.

### **3. DISEÑO METODOLÓGICO**

#### **3.1. Variables**

Durante el desarrollo de la fase experimental se tomaron en cuenta las variables que afectan la calidad del aire y, por ende, la validación del sistema de purificación. Se tienen variables independientes y dependientes.

- Variables independientes, son las que no dependen de la influencia de otros factores. Se tomarán en cuenta las siguientes:
  - Integridad y estado de los pre-filtros al 35 % de eficiencia.
  - Integridad y estado de los filtros de bolsa al 95 % de eficiencia.
  - Integridad y estado de los filtros HEPA al 99,99 % de eficiencia.
- Variables dependientes, son las que dependen de la influencia de las variables independientes. Se tomarán en cuenta las siguientes:
  - Concentración de partículas no viables en el aire.
  - Temperatura del aire.
  - Humedad relativa del aire.
  - Presión diferencial de aire en las áreas de producción.
  - Carga microbiana en el aire.

#### **3.2. Delimitación del campo de estudio**

El estudio se delimitó al sistema de purificación de aire de las áreas de producción de líquidos estériles y las áreas de producción de líquidos no estériles del laboratorio farmacéutico.

### **3.3. Recursos humanos disponibles**

Los recursos humanos son el personal que participó directamente en la planificación, ejecución y revisión del estudio del proyecto de Ejercicio Profesional Supervisado. Los recursos humanos fueron:

- Desarrollo del proyecto: Carlos Andrés Escobar Cifuentes
- Apoyo en el desarrollo y seguimiento del proyecto: personal empleado en el laboratorio farmacéutico.
- Asesoría del estudio: Inga. Dinna Lissette Estrada Moreira.
- Terna evaluadora del estudio: Como Coordinador de Terna: Ing. Carlos Vinicio Godínez Miranda, como Asesor-Supervisor de EPS: Ing. Sergio Alejandro Recinos, y como Director de la Escuela de Ingeniería Química: Ing. Williams Guillermo Álvarez Mejía.

### **3.4. Recursos materiales disponibles**

Son todos los insumos y equipos que fueron necesarios para la realización del proyecto. Dichos recursos fueron los siguientes:

- Medidor de caudal de aire TESTO 420 con capacidad de medición de 2 500 CFM.
- Contador electrónico de partículas no viables KANOMAX 3887.
- Máquina generadora de humo blanco para pruebas de unidireccionalidad del flujo de aire.
- Termohigrómetros ONSET HOBO UX100-003 para medición, almacenamiento de datos y caracterización gráfica de temperatura y humedad relativa del aire.
- Micromanómetros Magnehelic para medición de presión diferencial con capacidad de medición de 0 a 60 Pa.

- Micromanómetros Magnehelic para medición de presión diferencial con capacidad de medición de 0 a 2 "H<sub>2</sub>O.
- Erlenmeyer con capacidad para 2 L.
- Plancha de laboratorio para calentamiento de soluciones con agitación magnética.
- Balanza semianalítica de laboratorio.
- Agar Sabouraud para cultivo de colonias fúngicas.
- Agar Trypticase de soya para cultivo de colonias bacterianas.
- Cajas o placas de Petri para cultivos microbiológicos.
- Incubadora para cajas de Petri.

### **3.5. Técnicas cualitativas y cuantitativas**

Para la obtención de los resultados se utilizó una técnica cualitativa: la calificación de instalación, y dos técnicas cuantitativas: las calificaciones de operación y de desempeño. A continuación se describe cada una.

#### **3.5.1. Calificación de instalación**

La IQ se realizó de manera cualitativa, examinando que el equipo de purificación de aire posea los artefactos con las especificaciones que le permitan cumplir con el objetivo deseado. Dichas especificaciones son: la potencia y velocidad de los motores de la manejadora de HVAC y de la condensadora, dimensiones de la manejadora de HVAC, velocidad del aire y la disponibilidad e integridad de los filtros y manómetros. Asimismo, se hizo una calificación de las instalaciones de la manejadora de HVAC y de las áreas de producción, para verificar que se cumplan las BPM.

### **3.5.2. Calificación de operación**

La OQ se realizó de manera cuantitativa, midiendo la velocidad del aire, la clasificación del aire mediante el conteo de partículas no viables, la presión diferencial en las áreas, temperatura del aire, humedad relativa del aire y la carga microbiológica del aire. Posteriormente se tabularon los datos y verificando que los valores se encuentren en los rangos aceptados por la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015.

### **3.5.3. Calificación de desempeño**

La PQ se realizó de manera cuantitativa, midiendo las variables: temperatura, humedad relativa, presión diferencial, conteo de partículas y conteo microbiológico del aire. Las mediciones, por norma, debieron realizarse durante 20 días en todas las áreas.

Los datos obtenidos se tabularon y se compararon con los rangos aceptados por el la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015.

## **3.6. Recolección y ordenamiento de la información**

A continuación, se presenta el procedimiento para la recolección y ordenamiento de los datos:

- Elaboración del protocolo de calificación de instalación para las áreas de producción de líquidos no estériles.
- Elaboración del protocolo de calificación de instalación para las áreas de producción de líquidos estériles.
- Evaluación de las instalaciones y áreas de producción.
- Evaluación de la IQ al equipo de purificación de aire.

- Redacción del informe de la calificación de instalación.
- Elaboración del protocolo de calificación de operación para el equipo de purificación de aire de producción de líquidos no estériles.
- Elaboración del protocolo de calificación de operación para el equipo de purificación de aire de producción de líquidos estériles.
- Medición de velocidad de aire, temperatura del aire, humedad relativa del aire, conteo de partículas no viables en el aire y conteo microbiológico del aire.
- Redacción del informe de la calificación de operación.
- Elaboración del protocolo de calificación de desempeño para el equipo de purificación de aire de producción de líquidos no estériles.
- Elaboración del protocolo de calificación de desempeño para el equipo de purificación de aire de producción de líquidos estériles.
- Medición de temperatura del aire, humedad relativa del aire, conteo de partículas no viables en el aire y conteo microbiológico del aire, durante 20 días.
- Redacción del informe de la calificación de desempeño.

### **3.7. Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información**

La tabulación de la información se realizó en tres fases, debido a que la validación comprende las fases de calificación de instalación, de operación y de desempeño. El formato de la tabulación de las calificaciones se aprecia en las siguientes tablas. En ellas se muestran las evaluaciones que se le harán a los componentes del sistema de purificación de aire; se verifica que el sistema posea los equipos con las especificaciones que el proveedor ha establecido en los respectivos manuales de los equipos. Posteriormente se hacen mediciones para realizar las calificaciones de operación y de desempeño.

Tabla X. **Tabulación de datos para la IQ de las instalaciones**

No.	Aspecto para calificar	¿Cumple?		Observaciones
		Sí	No	
1	Manejadora HVAC se encuentra bajo techo.			
2	Manejadora HVAC se encuentra en área de fácil acceso.			
3	Manejadora HVAC se encuentra en área de fácil operación.			
4	Manejadora HVAC se encuentra en área de fácil limpieza.			
5	Manejadora HVAC se encuentra en área de fácil mantenimiento.			
6	Las áreas tienen rejillas de suministro de aire sin obstrucciones.			
7	Las áreas tienen rejillas de retorno de aire sin obstrucciones.			
8	Las áreas tienen curva sanitaria.			
9	Las áreas tienen paredes de acabado liso.			
10	Las áreas tienen luminarias empotradas al techo.			
11	Las áreas poseen control de humedad.			
12	Ausencia de fugas en ductería de aire.			
13	Ductería de inyección de aire con aislamiento térmico.			

Fuente: elaboración propia.

Tabla XI. Tabulación de datos para la IQ del sistema HVAC

No.	Aspecto para calificar	¿Cumple?		Observaciones
		Sí	No	
1	Modelo de manejadora HVAC			
2	Especificaciones			
2.1	Dimensiones de manejadora			
2.2	Velocidad de aire			
2.3	Capacidad de enfriamiento de aire.			
2.4	Potencia del motor			
2.5	Velocidad del motor rpm			
2.6	Refrigerante que se utiliza			
2.7	Voltaje del motor			
2.8	Modelo de faja			
2.9	Modelo de ventilador			
2.10	Serpentín evaporador			
2.11	Toma de aire con filtro al 10%			
2.12	Prefiltros al 35% de eficiencia			
2.13	Filtros de bolsa al 95%			
2.14	Filtro HEPA al 99,99%			
2.15	Botón de encendido en manejadora.			
2.16	Llave de encendido en panel de control.			
2.17	Rango de medición de manómetros en áreas			
2.18	Rango de medición de manómetro en filtro HEPA			
2.19	Rango de medición de manómetro en filtros de bolsa			
2.20	Aislante en ductería			
2.21	Aislante en tubería a condensadora.			
2.22	Rotulación de ubicación de filtros y componentes en manejadora			
2.23	Rotulación en manómetros			
2.24	Rotulación con diagramas de manejadora.			

Continuación de la tabla XI.

2.25	Rotulación de dirección de aire			
2.26	Rotulación de voltaje			

Fuente: elaboración propia.

Tabla XII. **Tabulación de datos de presión diferencial en OQ**

Manómetro	Valor aceptable (Pa)	Presión de aire (Pa)	¿Cumple?	
			Sí	No
Manómetro A				
Manómetro B				
Manómetro C				
Manómetro D				
Manómetro E				
...				
Manómetro N				

Fuente: elaboración propia.

Tabla XIII. **Tabulación de datos de caudal y tasa de cambio de aire en OQ**

Valor aceptable	Área	Caudal (pie <sup>3</sup> /min)	Cambios de aire (h <sup>-1</sup> )	¿Cumple?	
				Sí	No
	Producción de líquidos estériles.				
	Producción de líquidos no estériles.				

Fuente: elaboración propia.

Tabla XIV. **Tabulación de datos de conteo de microbiológico de aire en OQ**

Valor aceptable	Área	Aerobios (UFC/placa)	Mohos y levaduras (UFC/placa)	¿Cumple?	
				Sí	No
	Área A				
	Área B				
	Área C				
	...				
	Área N				

Fuente: elaboración propia.

Tabla XV. **Tabulación de datos de temperatura y humedad en OQ**

Rango aceptable T // % hr	No.	Área	Tiempo (min)	T (°C)	hr (%)	¿Cumple?	
						Sí	No
	1	Área A					
	2	Área A					
	3	Área A					
	-	Promedio					
	1	Área B					
	2	Área B					
	3	Área B					
	-	Promedio					
	1	Área C					
	2	Área C					
	3	Área C					
	-	Promedio					
	1	Área D					
	2	Área D					
	3	Área D					
	-	Promedio					
	1	Área N					
	2	Área N					
	3	Área N					
	-	Promedio					

Fuente: elaboración propia.

Tabla XVI. Tabulación de datos de conteo de partículas en aire en OQ

Valor aceptable (partículas/m <sup>3</sup> )	No.	Área	Partículas de 0,5 µm (m <sup>-3</sup> )	Partículas de 5,0 µm (m <sup>-3</sup> )	¿Cumple?	
					Sí	No
	1	Área A				
	2	Área A				
	3	Área A				
	-	Promedio				
	1	Área B				
	2	Área B				
	3	Área B				
	-	Promedio				
	1	Área C				
	2	Área C				
	3	Área C				
	-	Promedio				
	1	Área D				
	2	Área D				
	3	Área D				
	-	Promedio				
	1	Área N				
	2	Área N				
	3	Área N				
	-	Promedio				

Fuente: elaboración propia.

Tabla XVII. **Tabulación de datos de presión diferencial en PQ**

<b>Manómetro</b>	<b>Día</b>									
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
Manómetro A	P <sub>A1</sub>	P <sub>A2</sub>	P <sub>A3</sub>	P <sub>A4</sub>	P <sub>A5</sub>	P <sub>A6</sub>	P <sub>A7</sub>	P <sub>A8</sub>	P <sub>A9</sub>	P <sub>A10</sub>
Manómetro B										
Manómetro C										
Manómetro D										
Manómetro F										
Manómetro G										
...										
Manómetro N										
<b>Manómetro</b>	<b>Día</b>									
	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>
Manómetro A	P <sub>A11</sub>	P <sub>A12</sub>	P <sub>A13</sub>	P <sub>A14</sub>	P <sub>A15</sub>	P <sub>A16</sub>	P <sub>A17</sub>	P <sub>A18</sub>	P <sub>A19</sub>	P <sub>A20</sub>
Manómetro B										
Manómetro C										
Manómetro D										
Manómetro F										
Manómetro G										
...										
Manómetro N										

Fuente: elaboración propia.

Tabla XVIII. **Tabulación de datos de conteo microbiológico de aire en PQ**

Área	Día									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Área A	C <sub>A1</sub>	C <sub>A2</sub>	C <sub>A3</sub>	C <sub>A4</sub>	C <sub>A5</sub>	C <sub>A6</sub>	C <sub>A7</sub>	C <sub>A8</sub>	C <sub>A9</sub>	C <sub>A10</sub>
Área B										
Área C										
Área D										
Área F										
Área G										
...										
Área N										
Área	Día									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Área A	C <sub>A11</sub>	C <sub>A12</sub>	C <sub>A13</sub>	C <sub>A14</sub>	C <sub>A15</sub>	C <sub>A16</sub>	C <sub>A17</sub>	C <sub>A18</sub>	C <sub>A19</sub>	C <sub>A20</sub>
Área B										
Área C										
Área D										
Área F										
Área G										
...										
Área N										

Fuente: elaboración propia.

Tabla XIX. Tabulación de datos de temperatura en PQ

Área	Día									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Área A	$T_{A1}$	$T_{A2}$	$T_{A3}$	$T_{A4}$	$T_{A5}$	$T_{A6}$	$T_{A7}$	$T_{A8}$	$T_{A9}$	$T_{A10}$
Área B										
Área C										
Área D										
Área F										
Área G										
...										
Área N										
Área	Día									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Área A	$T_{A11}$	$T_{A12}$	$T_{A13}$	$T_{A14}$	$T_{A15}$	$T_{A16}$	$T_{A17}$	$T_{A18}$	$T_{A19}$	$T_{A20}$
Área B										
Área C										
Área D										
Área F										
Área G										
...										
Área N										

Fuente: elaboración propia.

Tabla XX. **Tabulación de datos de humedad en PQ**

Área	Día									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Área A	H <sub>A1</sub>	H <sub>A2</sub>	H <sub>A3</sub>	H <sub>A4</sub>	H <sub>A5</sub>	H <sub>A6</sub>	H <sub>A7</sub>	H <sub>A8</sub>	H <sub>A9</sub>	H <sub>A10</sub>
Área B										
Área C										
Área D										
Área F										
Área G										
...										
Área N										
Área	Día									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Área A	H <sub>A11</sub>	H <sub>A12</sub>	H <sub>A13</sub>	H <sub>A14</sub>	H <sub>A15</sub>	H <sub>A16</sub>	H <sub>A17</sub>	H <sub>A18</sub>	H <sub>A19</sub>	H <sub>A20</sub>
Área B										
Área C										
Área D										
Área F										
Área G										
...										
Área N										

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXI. **Tabulación de datos de conteo de partículas en aire en PQ**

Área	Día									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Área A	C <sub>A1</sub>	C <sub>A2</sub>	C <sub>A3</sub>	C <sub>A4</sub>	C <sub>A5</sub>	C <sub>A6</sub>	C <sub>A7</sub>	C <sub>A8</sub>	C <sub>A9</sub>	C <sub>A10</sub>
Área B										
Área C										
Área D										
Área F										
Área G										
...										
Área N										
Área	Día									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Área A	C <sub>A11</sub>	C <sub>A12</sub>	C <sub>A13</sub>	C <sub>A14</sub>	C <sub>A15</sub>	C <sub>A16</sub>	C <sub>A17</sub>	C <sub>A18</sub>	C <sub>A19</sub>	C <sub>A20</sub>
Área B										
Área C										
Área D										
Área F										
Área G										
...										
Área N										

Fuente: elaboración propia.

### 3.8. Análisis estadístico

El alcance de esta investigación fue conocer el estado en que se encuentran las variables de medición, por lo que se tomó el proyecto como una investigación descriptiva. Este tipo de investigación busca especificar propiedades, características y rasgos de cualquier fenómeno que se analice.

Para poder desarrollar este tipo de investigación, se necesita aplicar un diseño particular que permita profundizar en el conocimiento de las variables.

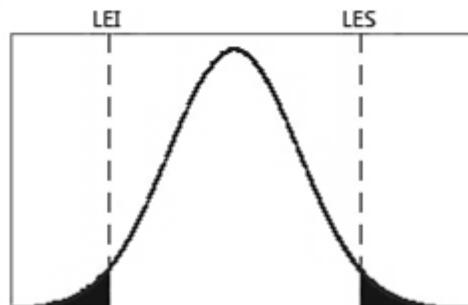
Para saber si el proceso de purificación de aire es eficiente, se debe determinar la capacidad estadística del proceso ( $C_p$ ). La capacidad estadística del proceso es la aptitud para generar un producto, en este caso aire purificado, que cumpla con las especificaciones determinadas.

También se realizará un análisis de varianza tipo ANDEVA (análisis de varianza) para determinar si se cumple la hipótesis nula ( $H_0$ ) o la hipótesis alterna ( $H_a$ ).

### **3.8.1. Plan de análisis de los resultados**

- Inicialmente se debe definir la característica de calidad que se va a medir en el proceso de purificación de aire.
- Posteriormente, se debe aplicar una técnica estadística, para lo cual es necesario establecer algunas hipótesis, bajo las cuales se va a desarrollar el análisis. Se considera a la característica de calidad como una variable aleatoria continua y de distribución normal.
- Realizar las mediciones.
- Elaborar el histograma de control, especificando los límites de especificación inferior (LEI), y superior (LES).

Figura 7. **Histograma de control de procesos**



Fuente: support.minitab.com. Consulta: 24 de enero de 2019.

Un proceso se considera aceptable cuando la capacidad estadística ( $C_p$ ) de proceso es mayor a uno.

### 3.8.2. **Métodos y modelos de los datos según el tipo de variables**

- Media aritmética: es el valor característico de una serie de datos cuantitativos, objeto de estudio que parte del principio de la esperanza matemática o valor esperado, se obtiene a partir de la siguiente ecuación.

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{N}$$

Dónde:

- $\bar{X}$  es la media aritmética.
- $\sum X_i$  es la suma de todos los valores medidos.
- N es la cantidad de datos medidos.

- Desviación estándar: es una medida que se usa para cuantificar la variación o dispersión de un conjunto de datos numéricos. Una desviación estándar baja indica que la mayor parte de los datos de una muestra tienden a estar agrupados cerca de su media aritmética, mientras que una desviación estándar alta indica que los datos se extienden sobre un rango de valores más amplio. La desviación estándar se obtiene a partir de la siguiente ecuación.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\bar{X} - X_i)^2}{N}}$$

Dónde:

- $\sigma$  es la desviación estándar.
  - $\bar{X}$  es la media aritmética.
  - $X_i$  es el valor medido.
  - N es la cantidad de datos medidos.
- Límites inferior y superior de control: Son los límites de especificación del proceso. Se obtienen a partir de normas, información del proveedor, o de las ecuaciones que siguen.

$$LEI = \bar{X} - 3,09S \quad ; \quad LES = \bar{X} + 3,09S$$

Dónde:

- LEI es el límite de especificación inferior.
- LES es el límite de especificación superior.
- $\bar{X}$  es la media aritmética.
- 3,09S corresponde a un promedio de probabilidad de 0.998, siendo S es la varianza, la cual se define como el cuadrado de la desviación estándar.

- Capacidad estadística de proceso: Compara el rango de especificaciones con la fluctuación del proceso. Se obtiene a partir de la ecuación que sigue.

$$C_p = \frac{LES - LEI}{6\sigma}$$

Dónde:

- $C_p$  es la capacidad estadística del proceso.
- LEI es el límite de especificación inferior.
- LES es el límite de especificación superior.
- $\sigma$  es la desviación estándar.

Si  $C_p > 1,0$ , entonces se considera un proceso aceptable, siendo recomendable un  $C_p > 1,33$ , y un  $C_p > 1,67$  como proceso excelente.

Es importante enfatizar que en los análisis mostrados en la sección de Resultados, se muestra la capacidad estadística de proceso real ( $C_p$  real) como " $P_p$ ", puesto que el programa Minitab18 utiliza esta nomenclatura para valores presentes y " $C_p$ " para valores futuros o posibles.

Por otro lado, un análisis de varianza (ANDEVA) prueba la hipótesis de que las medias de dos o más poblaciones son iguales. Los ANDEVA evalúan la importancia de uno o más factores al comparar las medias de la variable de respuesta en los diferentes niveles de los factores, utilizando un nivel de significación de 0,05. La hipótesis nula establece que todas las medias de la población, es decir, las medias de los niveles de los factores son iguales ( $p > 0,05$ ), mientras que la hipótesis alternativa establece que al menos una es diferente ( $p < 0,05$ ).

Tabla XXII. Resultados del análisis ANDEVA (prueba de hipótesis)

Áreas	Variable	p	Conclusión
PLE	Temperatura	0,977	Se acepta la hipótesis nula; las diferencias entre las medidas no son significativas ( $p > 0,05$ ).
	Humedad relativa	0,567	Se acepta la hipótesis nula; las diferencias entre las medidas no son significativas ( $p > 0,05$ ).
	Partículas no viables de 0,5 $\mu\text{m}$ .	< 0,001	Se acepta la hipótesis alternativa; las diferencias entre las medidas son significativas ( $p < 0,05$ ).
	Partículas no viables de 5,0 $\mu\text{m}$ .	< 0,001	Se acepta la hipótesis alternativa; las diferencias entre las medidas son significativas ( $p < 0,05$ ).
	Carga microbiana	0,036	Se acepta la hipótesis alternativa; las diferencias entre las medidas son significativas ( $p < 0,05$ ).
	Presión diferencial en áreas.	< 0,001	Se acepta la hipótesis alternativa; las diferencias entre las medidas son significativas ( $p < 0,05$ ).
PLNE	Temperatura	0,245	Se acepta la hipótesis nula; las diferencias entre las medidas no son significativas ( $p > 0,05$ ).
	Humedad relativa	< 0,001	Se acepta la hipótesis alternativa; las diferencias entre las medidas son significativas ( $p < 0,05$ ).
	Partículas no viables de 0,5 $\mu\text{m}$ .	0,897	Se acepta la hipótesis nula; las diferencias entre las medidas no son significativas ( $p > 0,05$ ).
	Partículas no viables de 5,0 $\mu\text{m}$ .	0,981	Se acepta la hipótesis nula; las diferencias entre las medidas no son significativas ( $p > 0,05$ ).
	Carga microbiana	< 0,001	Se acepta la hipótesis alternativa; las diferencias entre las medidas son significativas ( $p < 0,05$ ).
	Presión diferencial en áreas.	< 0,001	Se acepta la hipótesis alternativa; las diferencias entre las medidas son significativas ( $p < 0,05$ ).

Fuente: elaboración propia.

## 4. RESULTADOS

Tabla XXIII. IQ del sistema HVAC del área de PLE

No.	Aspecto calificado	¿Cumple?		Observaciones
		Sí	No	
1	Manejadora HVAC se encuentra bajo techo.	X		
2	Manejadora HVAC se encuentra en área de fácil acceso.	X		
3	Manejadora HVAC se encuentra en área de fácil operación.	X		
4	Manejadora HVAC se encuentra en área de fácil limpieza.	X		
5	Manejadora HVAC se encuentra en área de fácil mantenimiento.	X		
6	Las áreas tienen rejillas de suministro de aire sin obstrucciones.	X		
7	Las áreas tienen rejillas de retorno de aire sin obstrucciones.	X		
8	Las áreas tienen curva sanitaria.	X		
9	Las áreas tienen paredes de acabado liso.	X		
10	Las áreas tienen luminarias empotradas al techo.	X		
11	Las áreas poseen control de humedad.	X		

Continuación de la tabla XXIII.

No.	Aspecto calificado	¿Cumple?		Observaciones
		Sí	No	
12	Ausencia de fugas en ductería de aire.	X		
13	Ductería de inyección de aire con aislamiento térmico.	X		

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXIV. IQ de la manejadora de aire del área de PLE

No.	Aspecto calificado	¿Cumple?		Observaciones
		Sí	No	
1	Manejadora modelo ML-SA-15/8-036-11-202T-25.	X		
2	Especificaciones:	X		
2.1	Dimensiones de 2,20 X 0,76 X 1,60 m.	X		
2.2	Velocidad de aire de 4000 CFM.	X		
2.3	Capacidad de 36 000 Btu/h.	X		
2.4	Motor eléctrico de 3 HP.	X		
2.5	Velocidad del motor 1750 rpm	X		
2.6	Refrigerante R-22.	X		
2.7	Voltaje de motor 208/240 V.	X		
2.8	Modelo de faja A-52.	X		
2.9	Ventilador SA-15/8.	X		
2.10	Serpentín evaporador.	X		
2.11	Toma de aire con filtro al 10%	X		
2.12	Prefiltros al 35 % de eficiencia	X		
2.13	Filtros de bolsa al 95 %.	X		
2.14	Filtro HEPA al 99,99 %.	X		

Continuación de la tabla XXIV.

No.	Aspecto calificado	¿Cumple?		Observaciones
		Sí	No	
2.15	Botón de encendido en manejadora.	X		
2.16	Llave de encendido en panel de control.	X		
2.17	Rango de medición de manómetros en áreas de 0 a 0,25 "H <sub>2</sub> O.	X		
2.18	Rango de medición de manómetro en filtro HEPA de 0 a 0,50 "H <sub>2</sub> O.	X		
2.19	Rango de medición de manómetro en filtros de bolsa de 0 a 2 "H <sub>2</sub> O.	X		
2.20	Aislante en ductería	X		
2.21	Aislante en tubería a condensadora.	X		
2.22	Rotulación de ubicación de filtros y componentes en manejadora.	X		
2.23	Rotulación en manómetros	X		
2.24	Rotulación con diagramas de manejadora.	X		
2.25	Rotulación de dirección de aire.	X		
2.26	Rotulación de voltaje	X		

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXV. Caudal y tasa de cambio de aire durante la OQ

Valor aceptable	Área	Caudal (CFM)	Cambios de aire (h <sup>-1</sup> )	¿Cumple?	
				Sí	No
2 500 ± 10 % CFM ≥ 20 cambios/h	Producción de líquidos estériles.	2 506	70,5	X	
6 000 ± 10 % CFM ≥ 6 cambios/h	Producción de líquidos no estériles.	5 549	23,1	X	

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXVI. Presión diferencial promedio de las áreas y filtros de PLE durante la OQ

Manómetro	Valor aceptable ("H <sub>2</sub> O)	Presión de aire ("H <sub>2</sub> O)	¿Cumple?	
			Sí	No
Filtro de bolsa al 95 %	0,50 a 1,50	1,25	X	
Filtro de bolsa al 95 %	0,50 a 1,50	1,25	X	
Filtro HEPA terminal	0,50 a 1,50	0,82	X	
Filtro HEPA terminal	0,50 a 1,50	0,80	X	
Filtro HEPA terminal	0,50 a 1,50	0,80	X	
Esclusa vs. Pasillo	0,05 a 0,75	0,05	X	
Vestidor estéril vs. Exclusa	0,05 a 0,75	0,07	X	
Pre-área vs. Vestidor	0,05 a 0,75	0,07	X	
Manufactura vs. Pre-área	0,05 a 0,75	0,10	X	
Llenado de viales vs. Pre-área.	0,05 a 0,75	0,10	X	
Llenado de ampollas vs. Pre-área.	0,05 a 0,75	0,10	X	

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXVII. **Conteo de microbiológico promedio del aire de PLE durante la OQ**

Valor aceptable (UFC/placa)	Área	Aerobios (UFC/placa)	Mohos y levaduras (UFC/placa)	¿Cumple?	
				Sí	No
≤ 50	Vestidor	0	0	X	
	Pre-área	0	0	X	
	Manufactura	0	0	X	
≤ 5	Llenado de ampollas.	0	0	X	
≤ 1	Campana de flujo laminar en llenado de ampollas.	0	0	X	
≤ 5	Llenado de viales	0	0	X	
≤ 1	Campana de flujo laminar en llenado de viales.	0	0	X	

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXVIII. **Temperatura y humedad promedio del aire de PLE durante la OQ**

Rango aceptable T // % hr	No.	Área	T (°C)	hr (%)	¿Cumple?	
					Sí	No
18 a 25 °C	1	Vestidor	17,74	56,07	X	
	2	Pre-área	22,43	44,10	X	
	3	Manufactura	19,18	53,53	X	
30 a 65 % hr	4	Llenado de ampollas.	21,38	47,53	X	
	5	Llenado de viales	22,66	43,03	X	

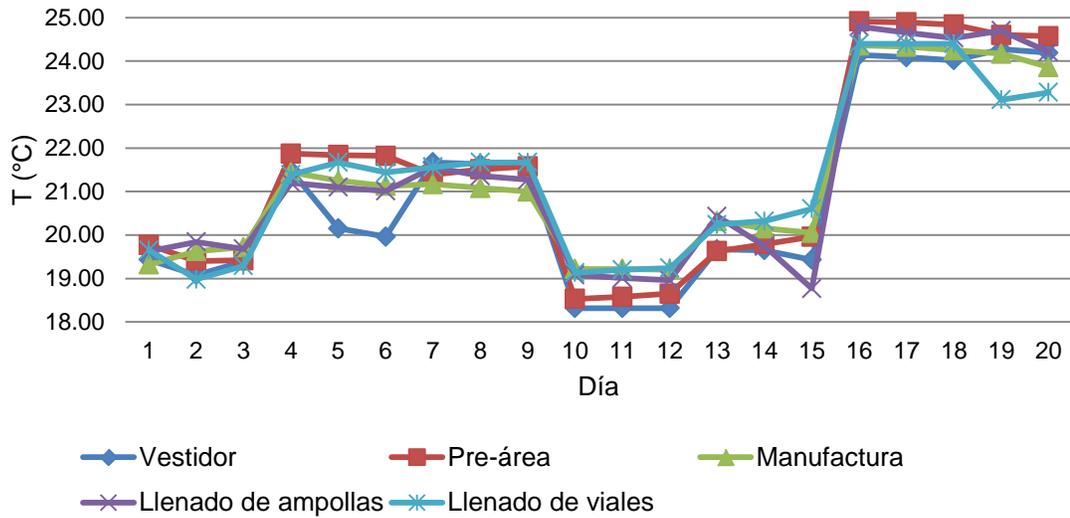
Fuente: elaboración propia.

Tabla XXIX. **Conteo de partículas promedio del aire de PLE durante la OQ**

Valor máx. aceptable (partículas/m <sup>3</sup> )	No.	Área	Partículas de 0,5 µm (m <sup>-3</sup> )	Partículas de 5,0 µm (m <sup>-3</sup> )	¿Cumple?	
					Sí	No
352 000 de 0,5 µm 2 900 de 5,0 µm	1	Vestidor	48 500	1 560	X	
	2	Pre-área	11 307	1 473	X	
	3	Manufactura	16 600	2 687	X	
3 520 de 0,5 µm 29 de 5,0 µm	4	Llenado de ampollas.	10 333	23	X	
3 520 de 0,5 µm 20 de 5,0 µm	5	Campana de flujo laminar en llenado de ampollas.	0	0	X	
3 520 de 0,5 µm 29 de 5,0 µm	6	Llenado de viales.	4 240	12	X	
3 520 de 0,5 µm 20 de 5,0 µm	7	Campana de flujo laminar en llenado de viales.	118	0	X	

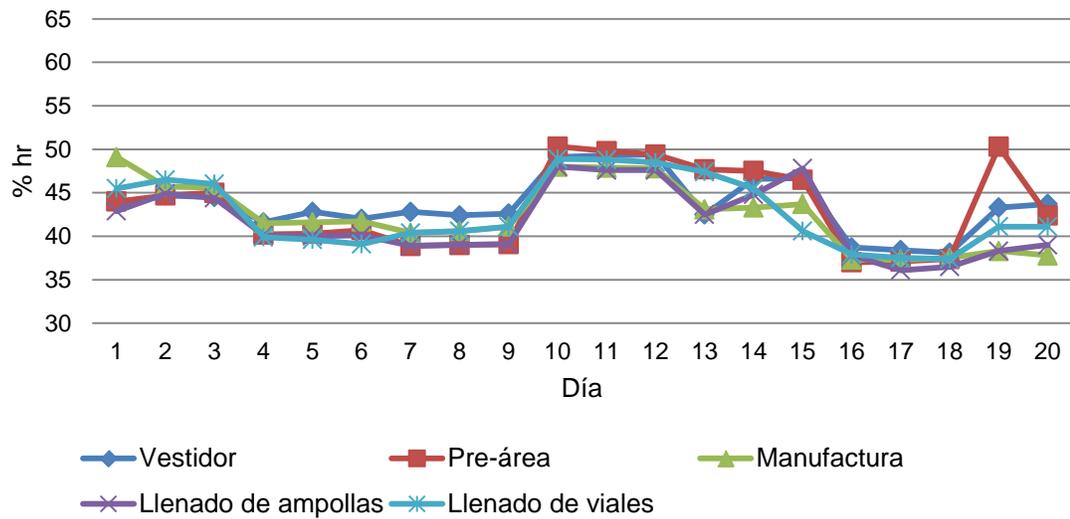
Fuente: elaboración propia.

Figura 8. **Temperatura del aire de las áreas de PLE durante la PQ**



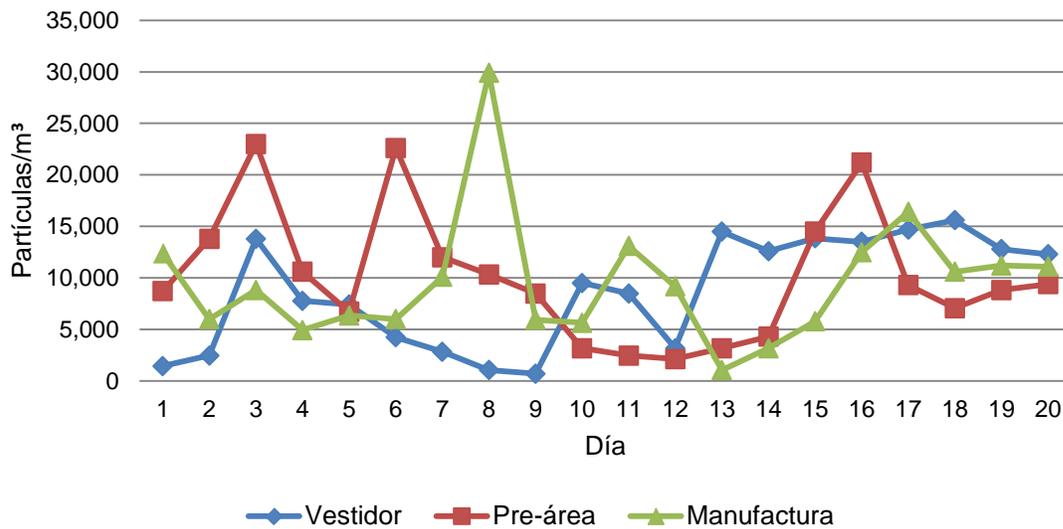
Fuente: elaboración propia.

Figura 9. **Humedad relativa del aire de las áreas de PLE durante la PQ**



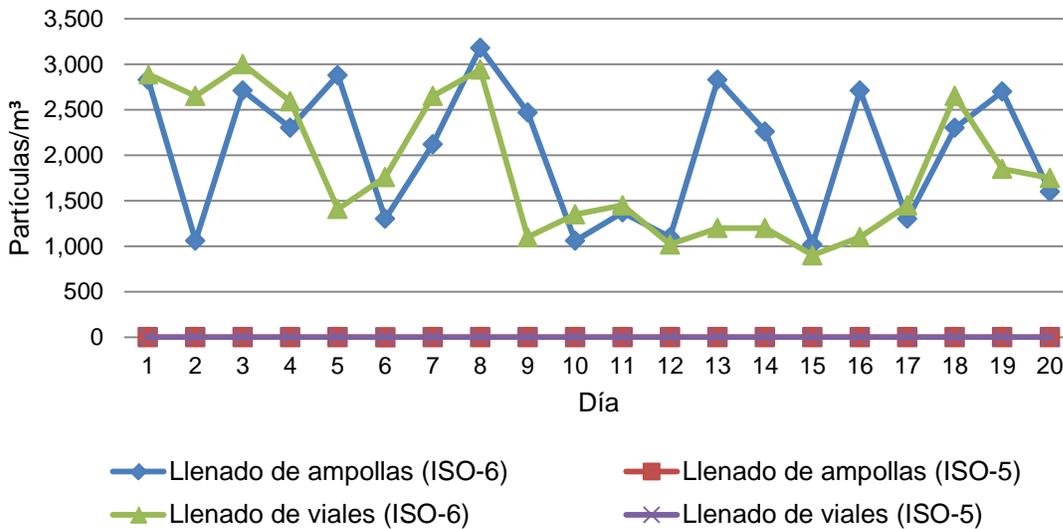
Fuente: elaboración propia.

Figura 10. **Conteo de partículas de 0,5 µm en el aire de las áreas clase ISO-7 de PLE durante la PQ**



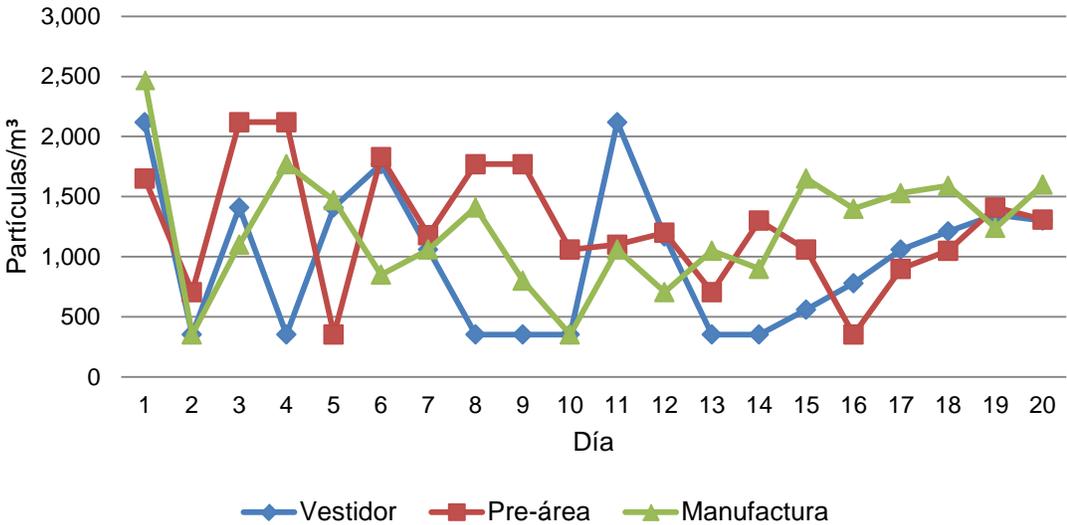
Fuente: elaboración propia.

Figura 11. **Conteo de partículas de 0,5 µm en el aire de las áreas clases ISO-5 e ISO-6 de PLE durante la PQ**



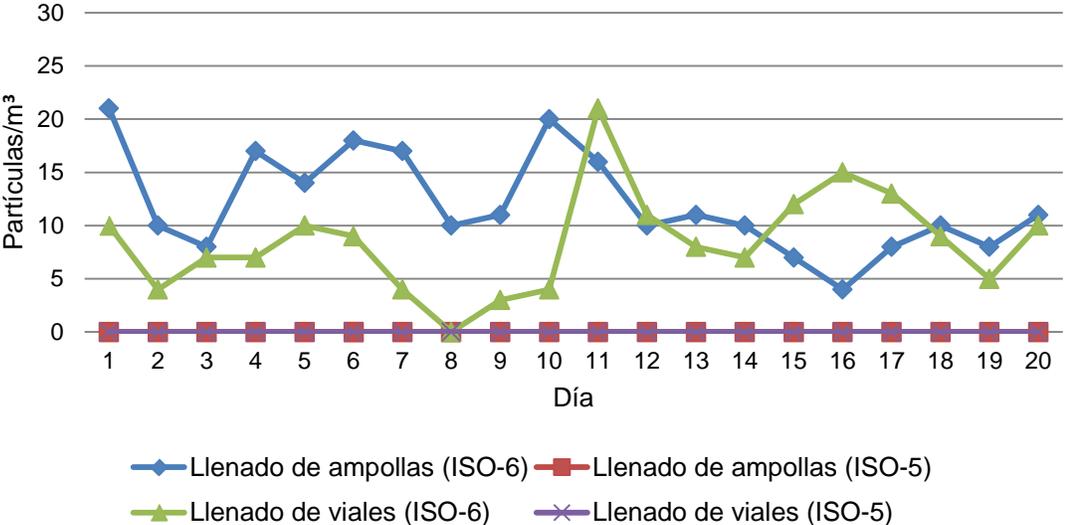
Fuente: elaboración propia.

Figura 12. **Conteo de partículas de 5,0 µm en el aire de las áreas clase ISO-7 de PLE durante la PQ**



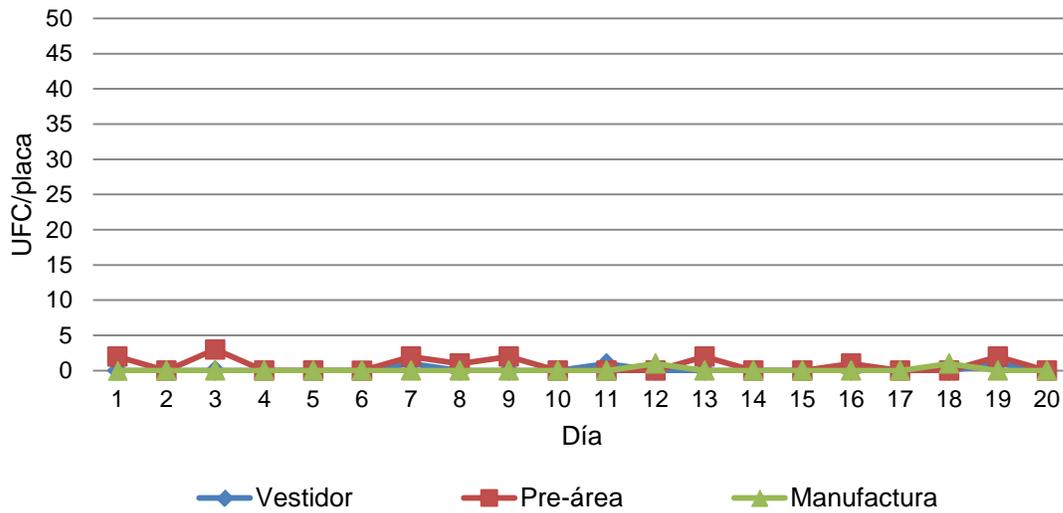
Fuente: elaboración propia.

Figura 13. **Conteo de partículas de 5,0 µm en el aire de las áreas clases ISO-5 e ISO-6 de PLE durante la PQ**



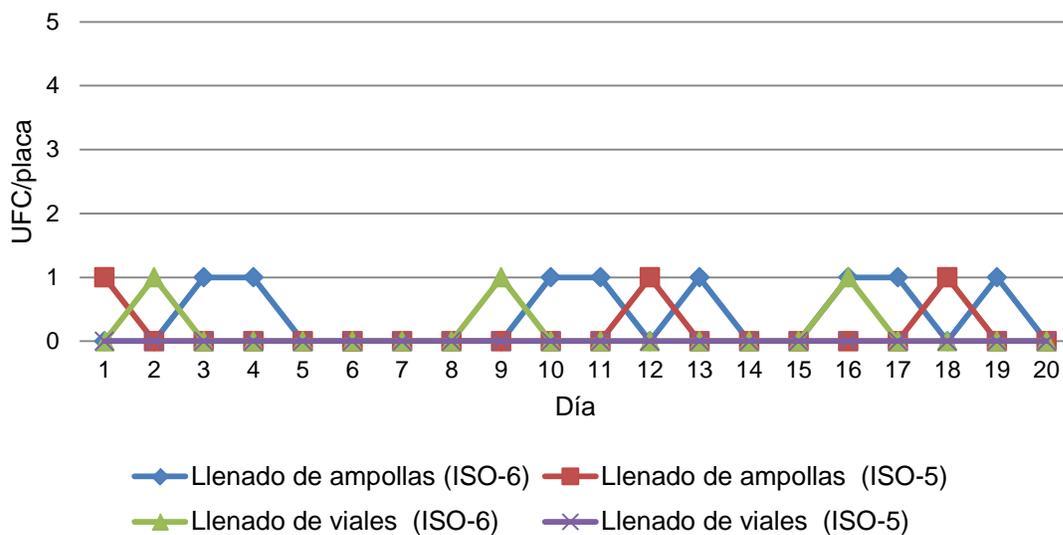
Fuente: elaboración propia.

Figura 14. **Recuento de aerobios del aire clase ISO-7 de las áreas de PLE durante la PQ**



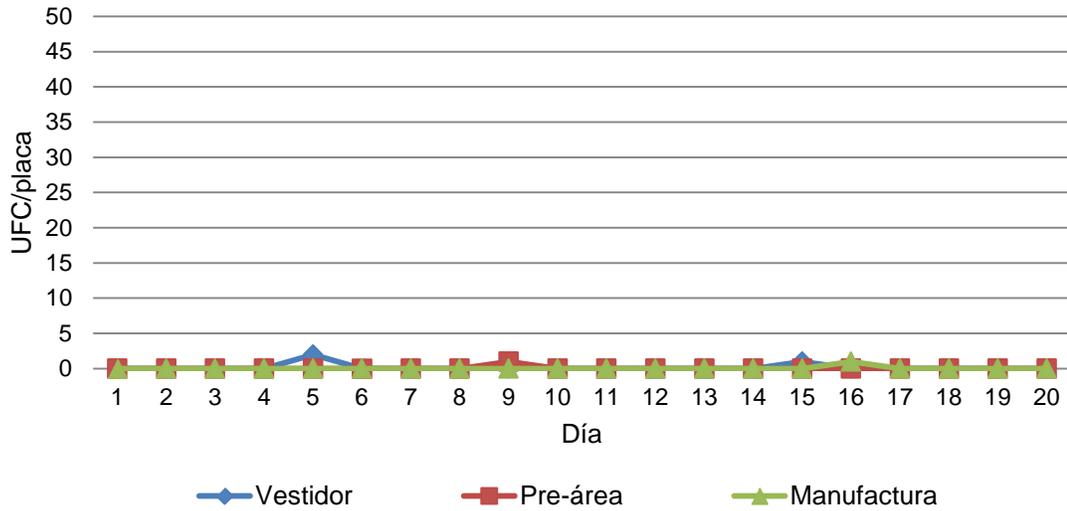
Fuente: elaboración propia.

Figura 15. **Recuento de aerobios del aire clases ISO-5 e ISO-6 de las áreas de PLE durante la PQ**



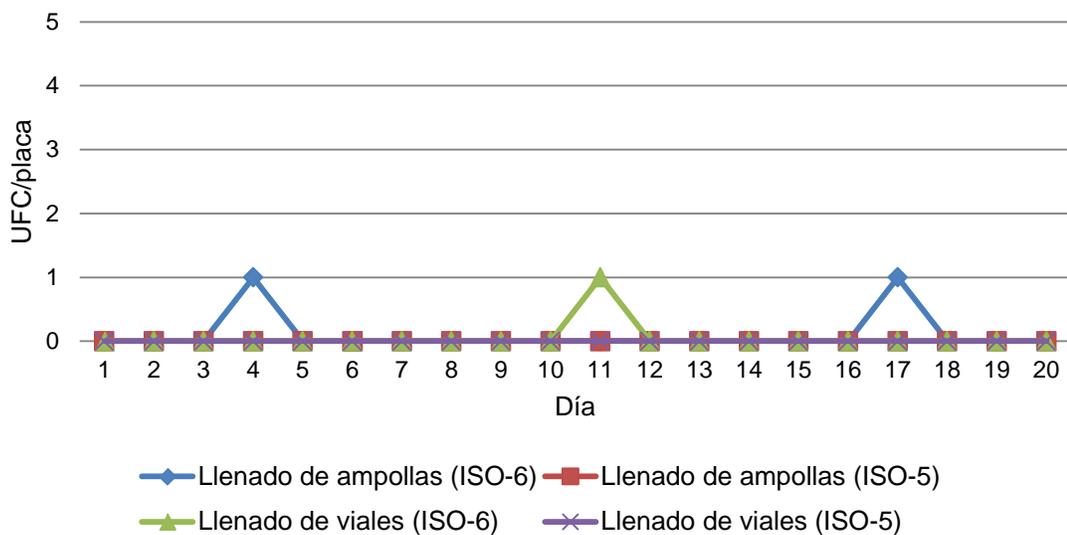
Fuente: elaboración propia.

Figura 16. Recuento de mohos y levaduras del aire clase ISO-7 de las áreas de PLE durante la PQ



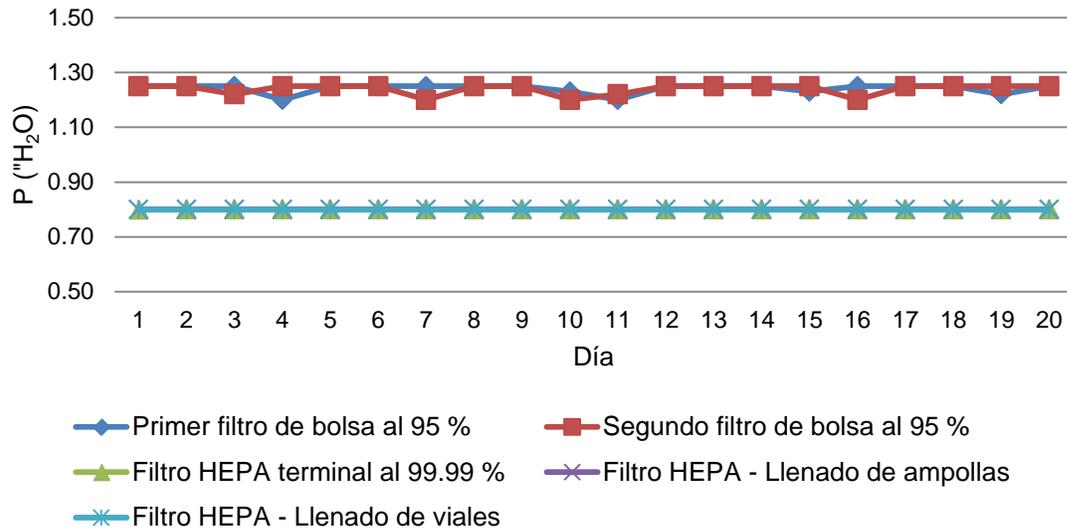
Fuente: elaboración propia.

Figura 17. Recuento de mohos y levaduras del aire clases ISO-5 e ISO-6 de las áreas de PLE durante la PQ



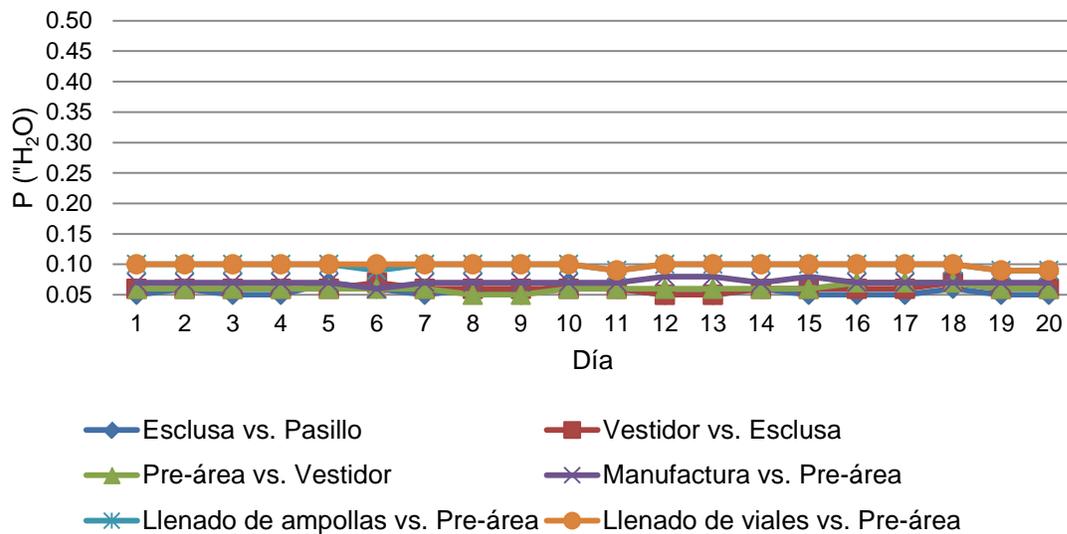
Fuente: elaboración propia.

Figura 18. Presión diferencial en los filtros de PLE durante la PQ



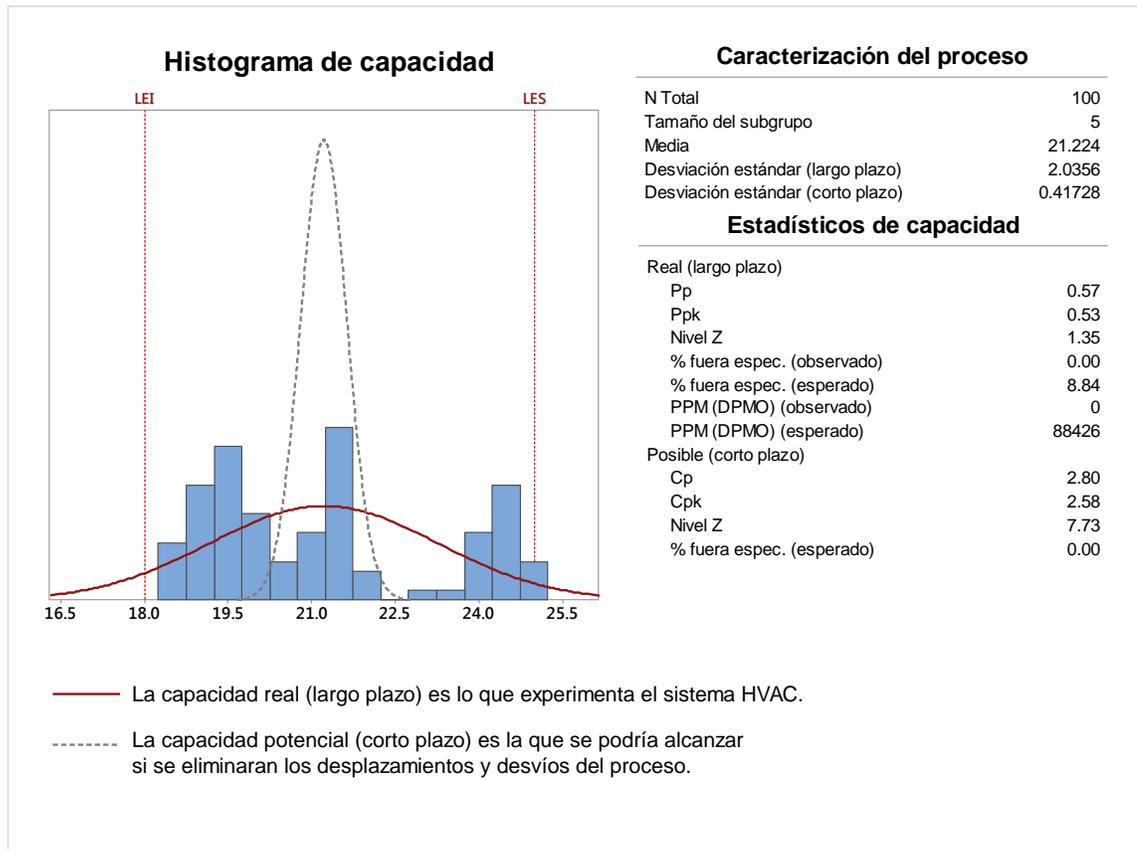
Fuente: elaboración propia.

Figura 19. Presión diferencial en las áreas de PLE durante la PQ



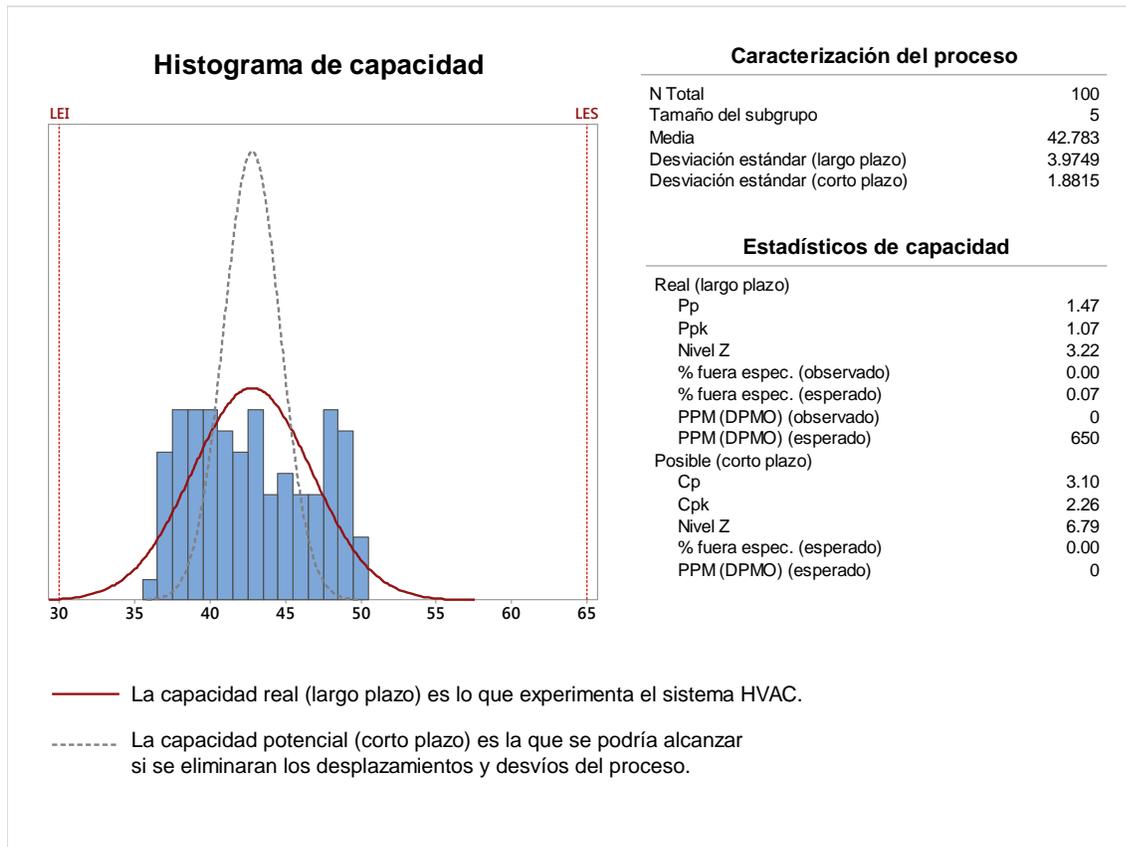
Fuente: elaboración propia.

Figura 20. **Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLE para mantener la temperatura en las áreas**



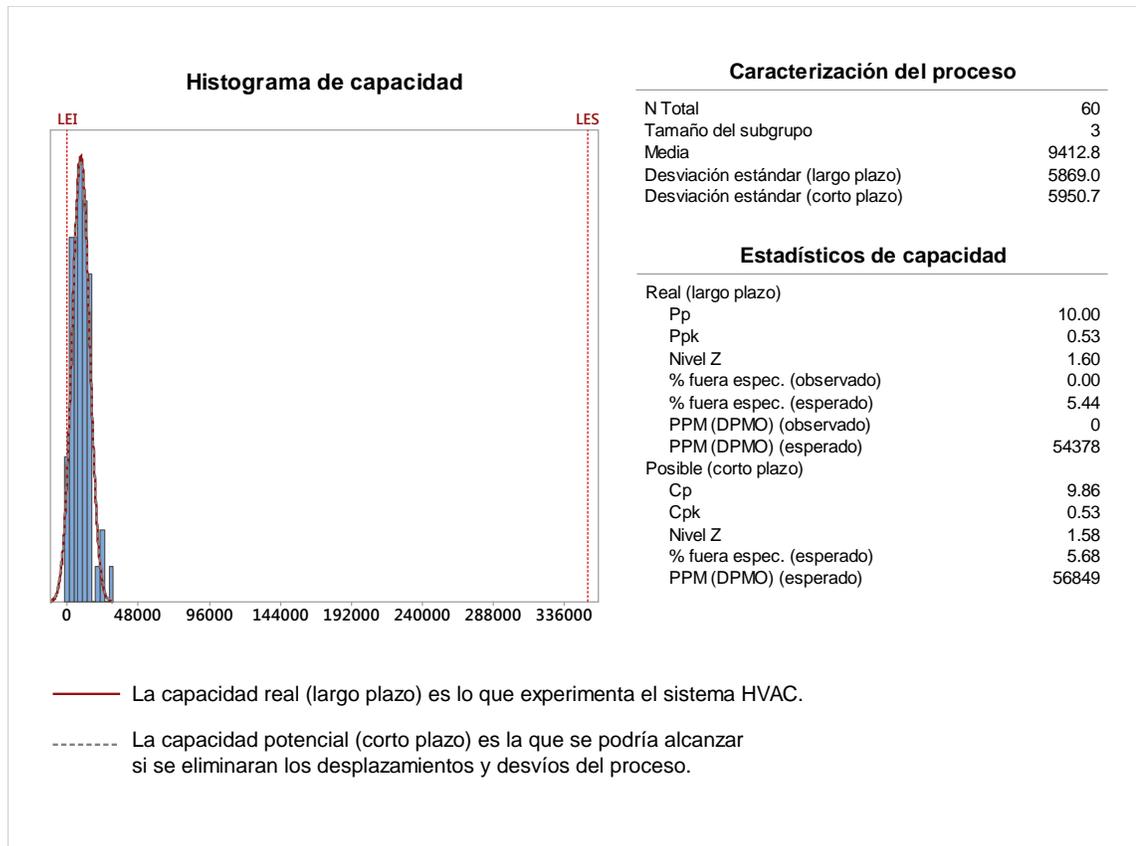
Fuente: elaboración propia, empleando Minitab18.

Figura 21. **Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLE para mantener la humedad relativa en la áreas**



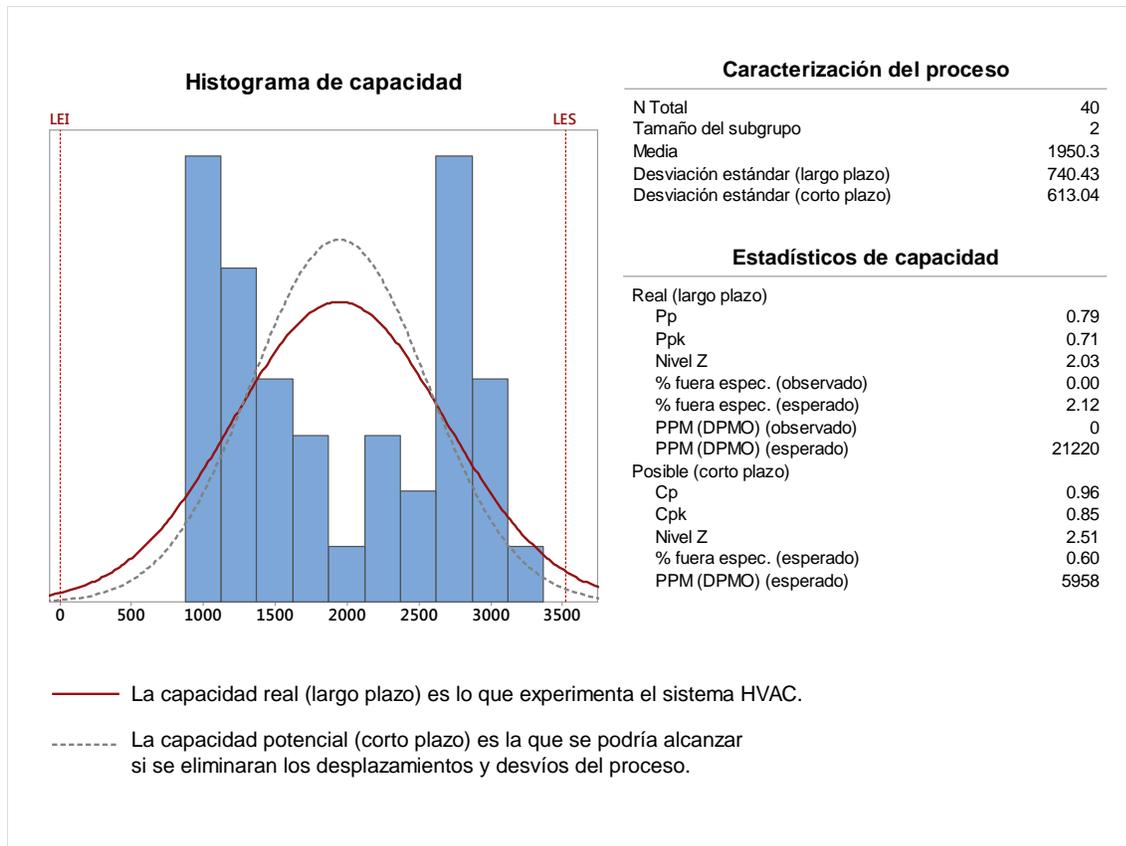
Fuente: elaboración propia, empleando Minitab18.

Figura 22. **Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLE para eliminar partículas no viables de 0,5 µm en aire clase ISO-7**



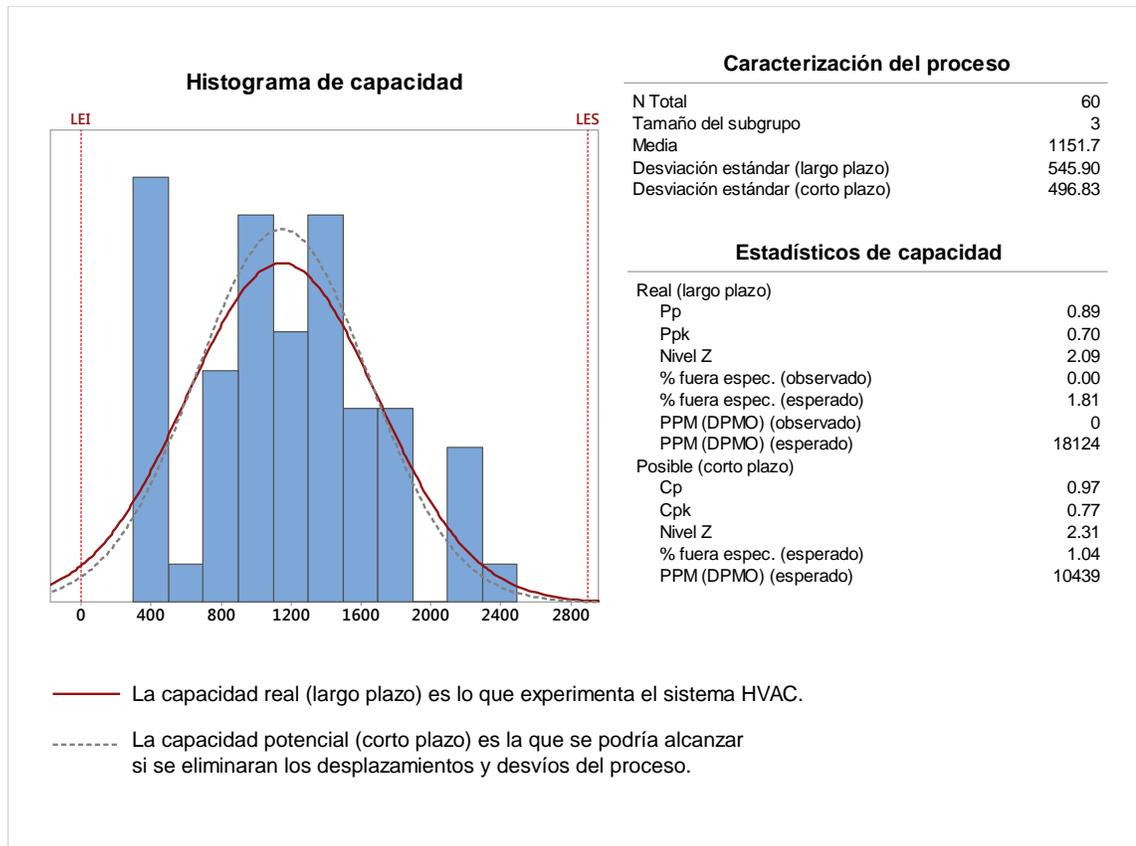
Fuente: elaboración propia, empleando Minitab18.

Figura 23. **Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLE para eliminar partículas no viables de 0,5 µm en aire clase ISO-6**



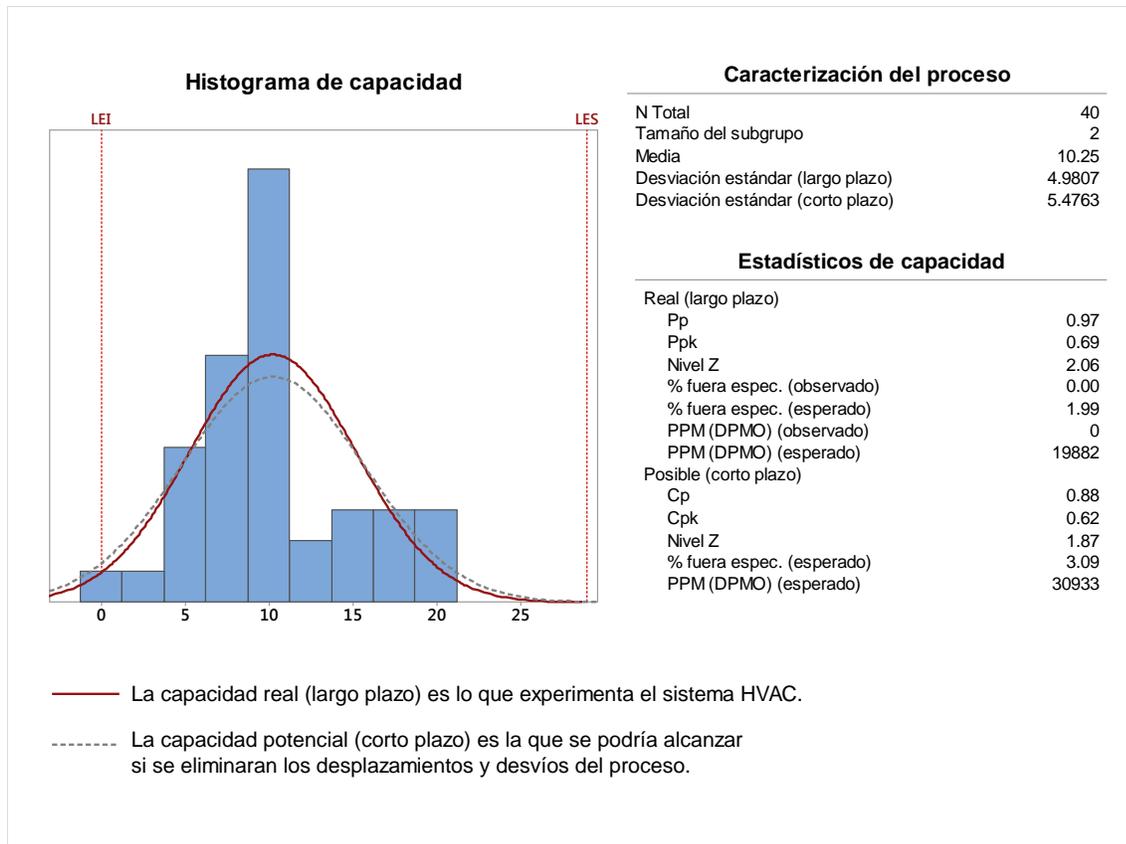
Fuente: elaboración propia, empleando Minitab18.

Figura 24. **Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLE para eliminar partículas no viables de 5,0 µm en aire clase ISO-7**



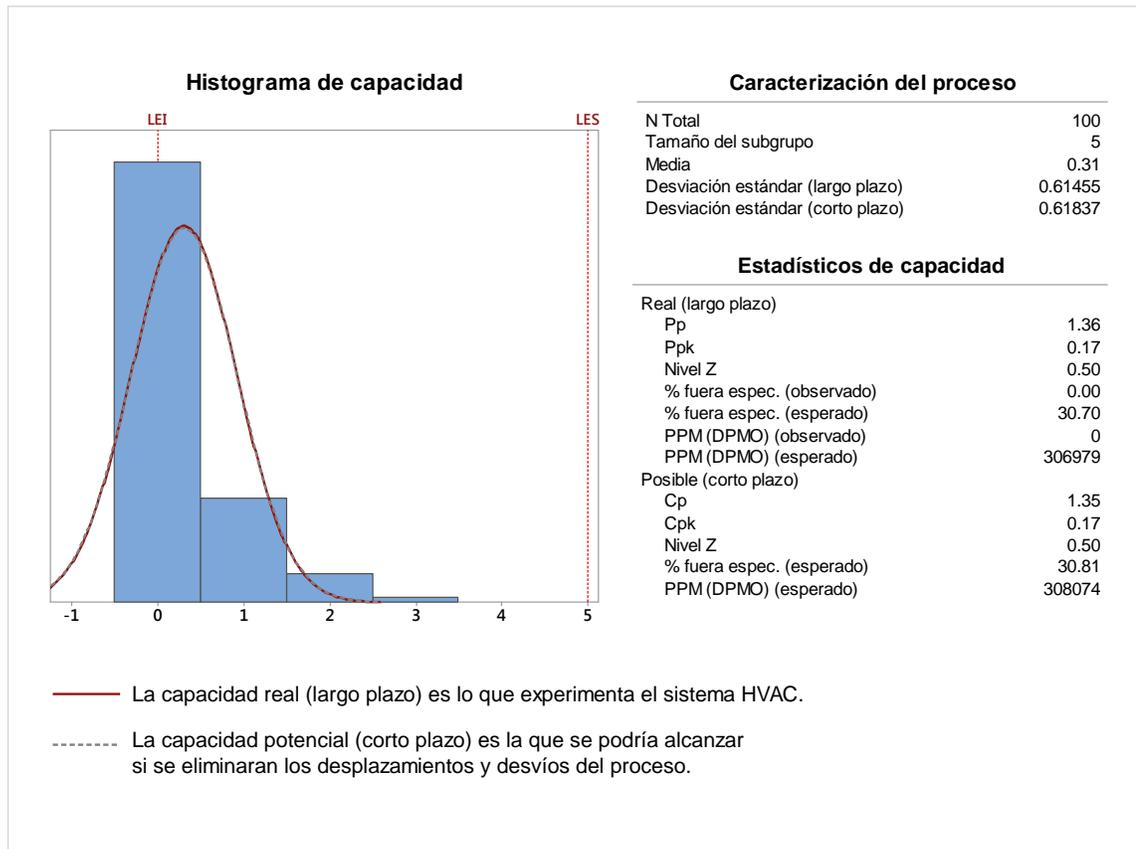
Fuente: elaboración propia, empleando Minitab18.

Figura 25. **Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLE para eliminar partículas no viables de 5,0  $\mu\text{m}$  en aire clase ISO-6**



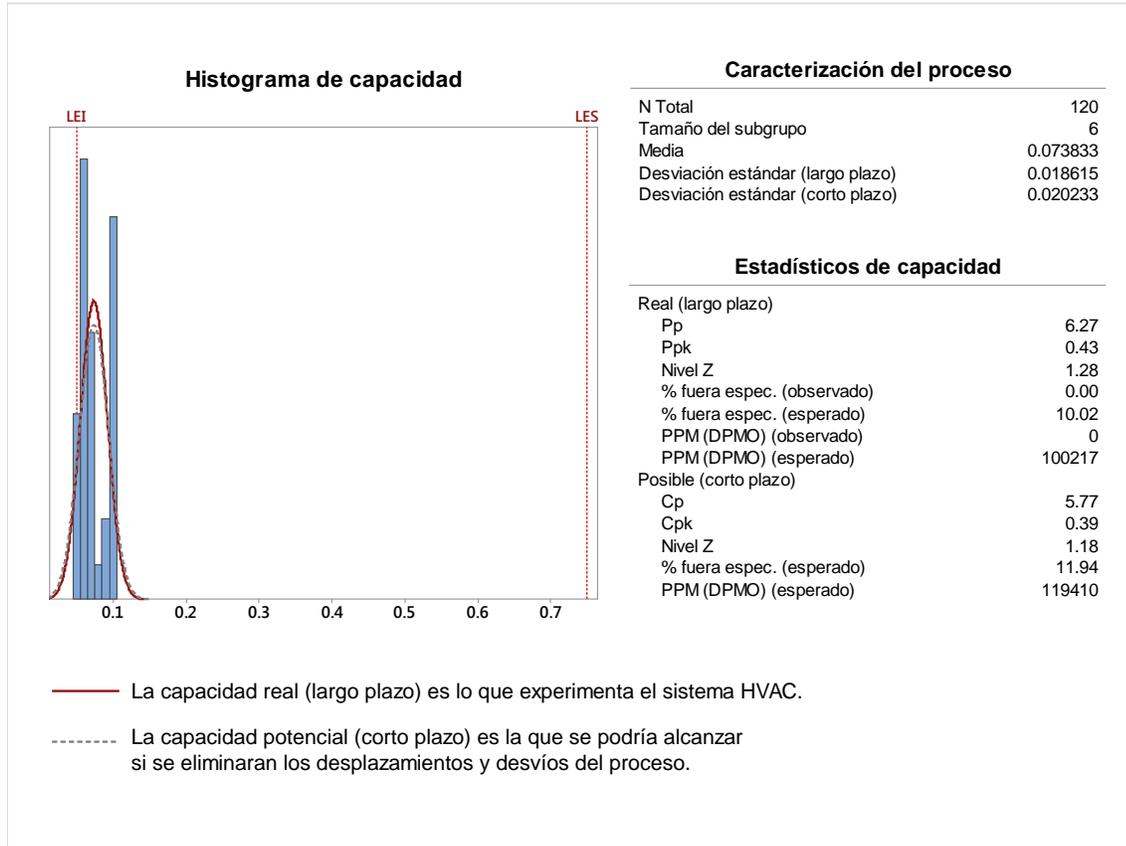
Fuente: elaboración propia, empleando Minitab18.

Figura 26. **Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLE para eliminar carga microbiológica**



Fuente: elaboración propia, empleando Minitab18.

Figura 27. **Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLE para mantener la presión diferencial en las áreas**



Fuente: elaboración propia, empleando Minitab18.

Tabla XXX. IQ del sistema HVAC del área de PLNE

No.	Aspecto calificado	¿Cumple?		Observaciones
		Sí	No	
1	Manejadora HVAC se encuentra bajo techo.	X		
2	Manejadora HVAC se encuentra en área de fácil acceso.	X		
3	Manejadora HVAC se encuentra en área de fácil operación.	X		
4	Manejadora HVAC se encuentra en área de fácil limpieza.	X		
5	Manejadora HVAC se encuentra en área de fácil mantenimiento.	X		
6	Las áreas tienen rejillas de suministro de aire sin obstrucciones.	X		
7	Las áreas tienen rejillas de retorno de aire sin obstrucciones.	X		
8	Las áreas tienen curva sanitaria.	X		
9	Las áreas tienen paredes de acabado liso.	X		
10	Las áreas tienen luminarias empotradas al techo.	X		
11	Las áreas poseen control de humedad.	X		
12	Ausencia de fugas en ductería de aire.	X		
13	Ductería de inyección de aire con aislamiento térmico.	X		

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXI. IQ de la manejadora de aire del área de PLNE

No.	Aspecto calificado	¿Cumple?		Observaciones
		Sí	No	
1	Manejadora modelo MH SA 126 36 111 15T 12.	X		
2	Especificaciones:	X		
2.1	Dimensiones de 3,76 X 1,93 X 1,0 m.	X		
2.2	Velocidad de aire de 6 000 CFM.	X		
2.3	Capacidad de 180 000 Btu/h.	X		
2.4	Motor de 7,5 HP.	X		
2.5	Velocidad del motor de 1 765 rpm.	X		
2.6	Refrigerante R-22.	X		
2.7	Voltaje 208/230 V.	X		
2.10	Modelo de faja B-63.	X		
2.11	Modelo de ventilador S&P.	X		
2.12	Serpentín evaporador.	X		
2.13	Toma de aire con filtro al 10%	X		
2.14	Prefiltros al 35 % de eficiencia	X		
2.15	Filtro al 65 % de eficiencia.	X		
2.16	Filtros de bolsa al 95 %.	X		
2.17	Botón de encendido en manejadora.	X		
2.18	Llave de encendido en panel de control.	X		
2.19	Rango de medición de manómetros en áreas de 0 a 60 Pa.	X		
2.20	Rango de medición de manómetro en filtro HEPA.	X		No se requiere filtro HEPA.
2.21	Rango de medición de manómetro en filtros de 0 a 2 "H <sub>2</sub> O.	X		

Continuación de la tabla XXXI.

No.	Aspecto calificado	¿Cumple?		Observaciones
		Sí	No	
2.22	Aislante en ductería.	X		
2.23	Aislante en tubería a condensadora.	X		
2.24	Rotulación de ubicación de filtros y componentes en manejadora.	X		
2.25	Rotulación en manómetros..	X		
2.26	Rotulación con diagramas de manejadora.	X		
2.27	Rotulación de dirección de aire.	X		
2.28	Rotulación de voltaje.	X		

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXII. **Presión diferencial de las áreas y filtros de PLNE durante la OQ**

Manómetro	Valor aceptable (Pa)	Presión de aire (Pa)	¿Cumple?	
			Sí	No
Pre-vestidor de mujeres vs. Ingreso.	> 5,0 Pa	15,0 Pa	X	
Pre-vestidor de hombres vs. Pasillo de ingreso.	> 5,0 Pa	11,0 Pa	X	
Utensilios de limpieza vs. Pasillo.	> 5,0 Pa	10,0 Pa	X	
Líquidos 1 vs. Pasillo	> 5,0 Pa	7,0 Pa	X	
Soplado de envase vs. Pasillo.	> 5,0 Pa	7,0 Pa	X	
Llenado 1 vs. Pasillo	> 5,0 Pa	6,0 Pa	X	
Llenado 4 vs. Pasillo	> 5,0 Pa	6,0 Pa	X	
Llenado 2 vs. Pasillo	> 5,0 Pa	9,0 Pa	X	
Líquidos 2 vs. Pasillo	> 5,0 Pa	8,0 Pa	X	

Continuación de la tabla XXXII.

Manómetro	Valor aceptable	Presión de aire	¿Cumple?	
			Sí	No
Líquidos 3 vs. Pasillo	> 5,0 Pa	28,0 Pa	X	
Llenado 3 vs. Pasillo	> 5,0 Pa	7,0 Pa	X	
Investigación y desarrollo vs. Pasillo.	> 5,0 Pa	20,0 Pa	X	
Lavado de equipo vs. Pasillo	> 5,0 Pa	18,0 Pa	X	
Filtro al 65 %.	0,50 a 1,50 "H <sub>2</sub> O	0,75 "H <sub>2</sub> O	X	
Filtro de bolsa al 95 %	0,50 a 1,50 "H <sub>2</sub> O	0,60 "H <sub>2</sub> O	X	

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXIII. **Conteo de microbiológico del aire de PLNE durante la OQ**

Valor aceptable (UFC/placa)	Área	Aerobios (UFC/placa)	Mohos y levaduras (UFC/placa)	¿Cumple?	
				Sí	No
≤ 100	Investigación y desarrollo	1	0	X	
	Lavado de equipo	41	41	X	
	Inspección de calidad	17	0	X	
	Jefatura de producción	11	1	X	
	Pasillo de producción	60	35	X	
	Líquidos 1	43	2	X	
	Líquidos 2	1	2	X	
	Líquidos 3	1	0	X	
	Llenado 1	91	0	X	
	Llenado 2	6	4	X	
	Llenado 3	1	0	X	
	Llenado 4	18	3	X	
Soplado de envase	0	0	X		

Continuación de la tabla XXXIII.

Valor aceptable (UFC/placa)	Área	Aerobios (UFC/placa)	Mohos y levaduras (UFC/placa)	¿Cumple?	
				Sí	No
≤ 100	Utensilios de limpieza	30	23	X	
	Utensilios limpios	1	0	X	
	Equipo limpio	12	5	X	
	Vestidor de hombres	45	6	X	
	Vestidor de mujeres	67	23	X	
	Pre-vestidor de hombres	32	18	X	
	Pre-vestidor de mujeres	45	9	X	

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXIV. **Temperatura y humedad promedio del aire de PLNE durante la OQ**

Rango aceptable T // % hr	No.	Área	Tiempo (min)	T (°C)	hr (%)	¿Cumple?	
						Sí	No
18 a 25 °C 30 a 65 % hr	1	Investigación y desarrollo.	-	22,41	55,80	X	
	2	Lavado de equipo.	-	23,09	68,97		X
	3	Inspección de calidad.	-	22,93	52,47	X	
	4	Jefatura de producción.	-	23,64	53,33	X	
	5	Pasillo de producción.	-	21,02	56,23	X	
	6	Líquidos 1	-	23,35	40,54	X	
	7	Líquidos 2	-	22,21	51,24	X	
	8	Líquidos 3	-	20,96	59,34	X	
	9	Llenado 1	-	19,36	55,61	X	
	10	Llenado 2	-	24,55	43,61	X	
	11	Llenado 3	-	19,47	61,10	X	
	12	Llenado 4	-	23,63	44,65	X	
	13	Soplado de envase.	-	22,08	46,76	X	
	14	Utensilios de limpieza.	-	19,95	55,40	X	
	15	Utensilios limpios.	-	20,14	54,68	X	
	16	Equipo limpio	-	20,74	52,57	X	
	17	Pre-vestidor de hombres.	-	21,21	46,11	X	

Continuación de la tabla XXXIV.

Rango aceptable T // % hr	No.	Área	Tiempo (min)	T (°C)	hr (%)	¿Cumple?	
						Sí	No
18 a 25 °C 30 a 65 % hr	18	Vestidor de hombres.	-	19,23	53,17	X	
	19	Pre-vestidor de mujeres.	-	20,70	48,53	X	
	20	Vestidor de mujeres.	-	19,59	51,80	X	

Fuente: elaboración propia.

Tabla XXXV. **Conteo de partículas promedio del aire de PLNE durante la OQ**

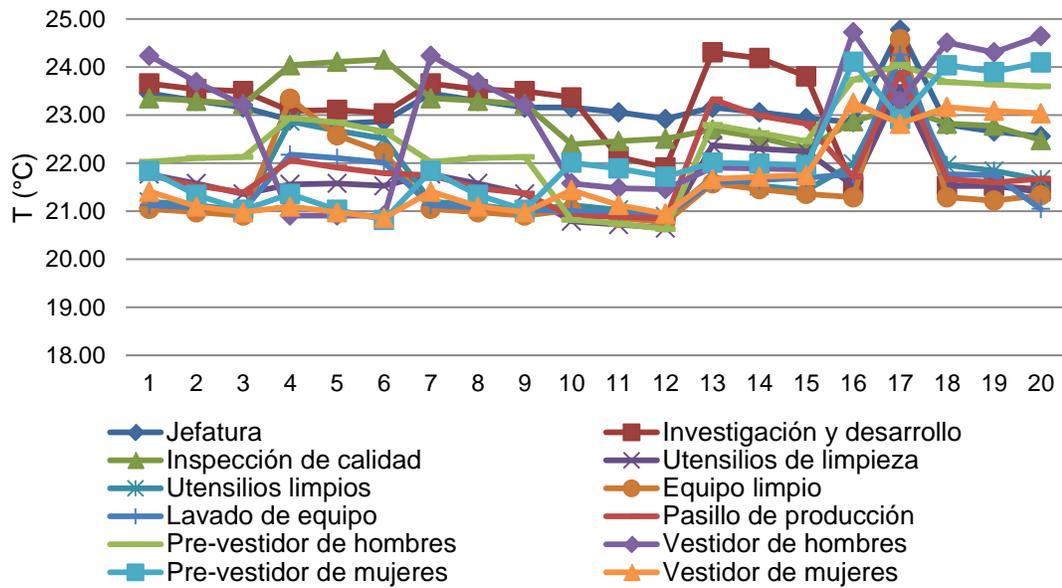
Valor máx. aceptable (partículas/m <sup>3</sup> )	No.	Área	Partículas de 0,5 µm (m <sup>-3</sup> )	Partículas de 5,0 µm (m <sup>-3</sup> )	¿Cumple?	
					Sí	No
3 520 000 de 0,5 µm 29 000 de 5,0 µm	1	Investigación y desarrollo.	874 000	19 437	X	
	2	Lavado de equipo.	842 000	11 993	X	
	3	Inspección de calidad.	847 000	21 193	X	
	4	Jefatura de producción.	1 001 000	26 367	X	
	5	Pasillo de producción.	638 000	8 933	X	
	6	Líquidos 1	651 667	14 647	X	
	7	Líquidos 2	627 333	13 467	X	
	8	Líquidos 3	544 333	3 987	X	
	9	Llenado 1	519 000	9 490	X	

Continuación de la tabla XXXV.

Valor máx. aceptable (partículas/m <sup>3</sup> )	No.	Área	Partículas de 0,5 µm (m <sup>-3</sup> )	Partículas de 5,0 µm (m <sup>-3</sup> )	¿Cumple?	
					Sí	No
3 520 000 de 0,5 µm 29 000 de 5,0 µm	10	Llenado 2	517 333	9 387	X	
	11	Llenado 3	583 000	7 297	X	
	12	Llenado 4	316 333	10 367	X	
	13	Soplado de envase.	514 333	8 623	X	
	14	Utensilios de limpieza.	978 667	28 033	X	
	15	Utensilios limpios.	806 333	17 163	X	
	16	Equipo limpio.	704 667	9 413	X	
	17	Pre-vestidor de hombres.	625 333	16 833	X	
	18	Vestidor de hombres.	637 333	14 467	X	
	19	Pre-vestidor de mujeres.	653 000	12 467	X	
	20	Vestidor de mujeres.	658 667	9 447	X	

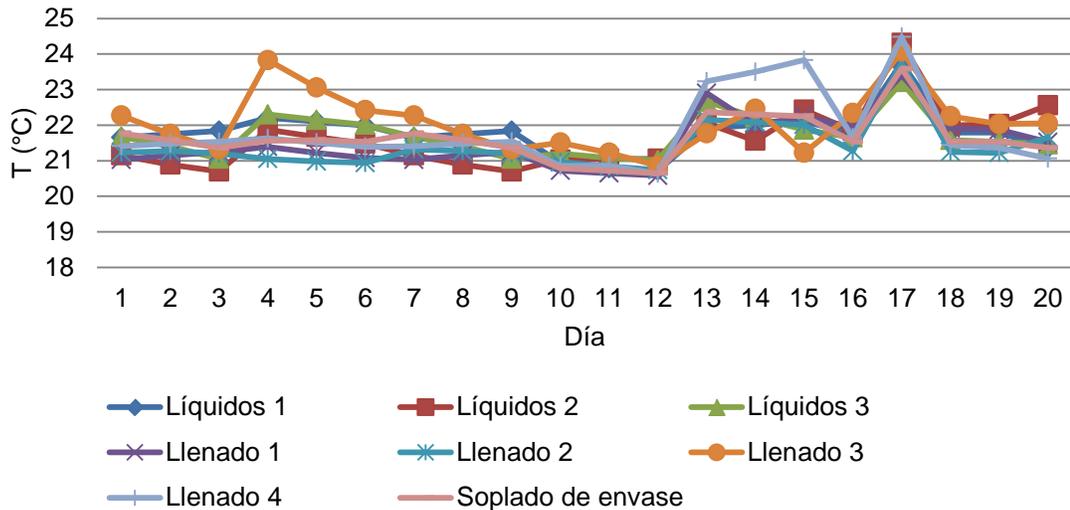
Fuente: elaboración propia.

Figura 28. **Temperatura del aire de las áreas no productivas de PLNE durante la PQ**



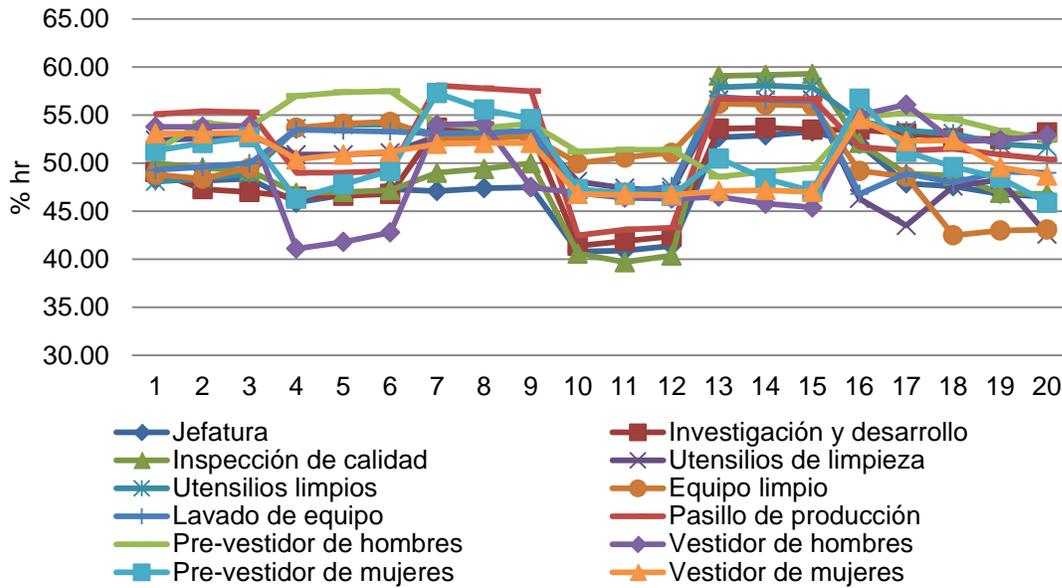
Fuente: elaboración propia.

Figura 29. **Temperatura del aire de las áreas productivas de PLNE durante la PQ**



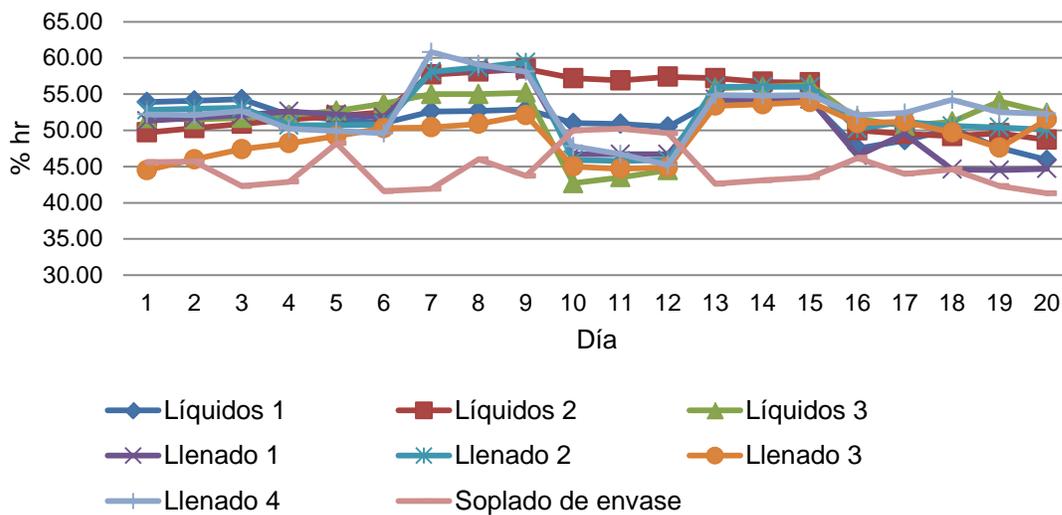
Fuente: elaboración propia.

Figura 30. **Humedad relativa del aire de las áreas no productivas de PLNE durante la PQ**



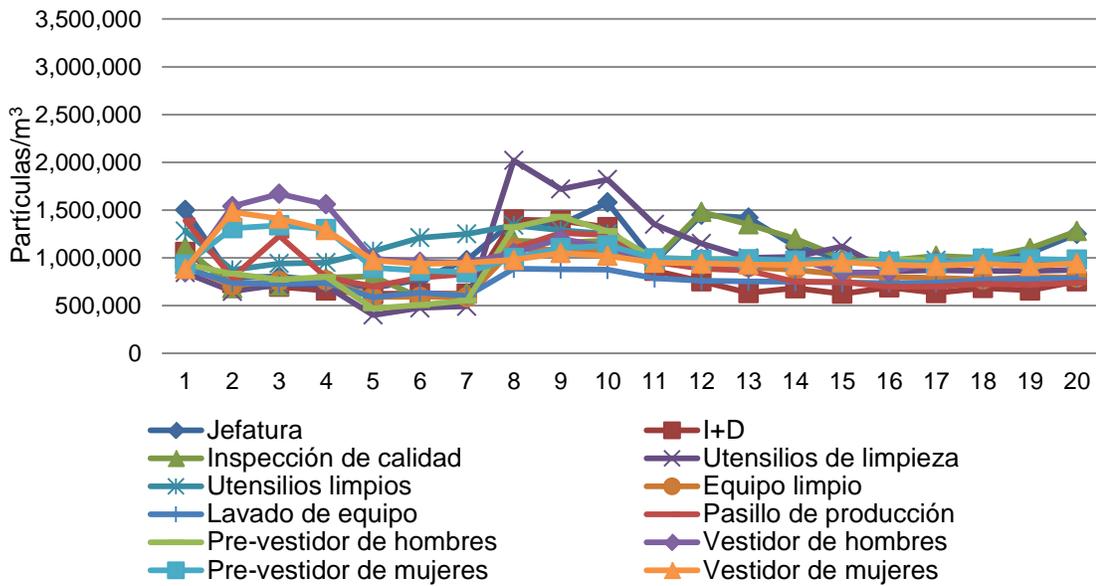
Fuente: elaboración propia.

Figura 31. **Humedad relativa del aire de las áreas productivas de PLNE durante la PQ**



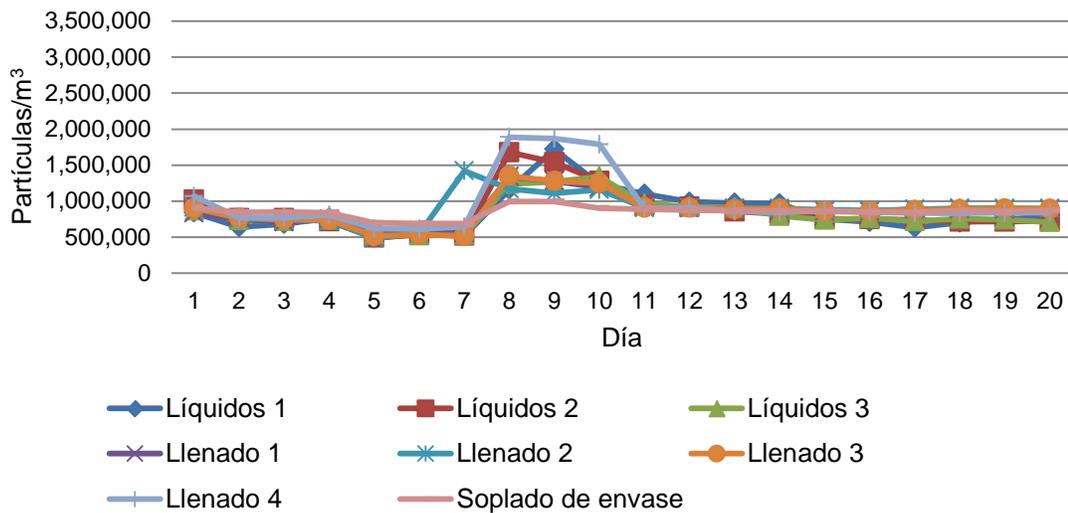
Fuente: elaboración propia.

Figura 32. **Conteo de partículas de 0,5 µm en el aire de las áreas no productivas de PLNE durante la PQ**



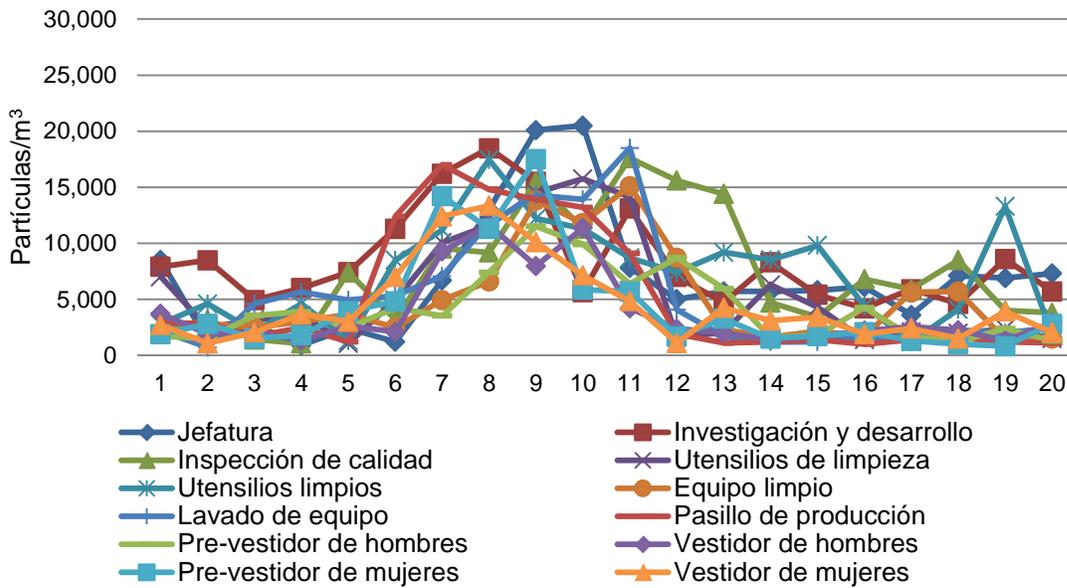
Fuente: elaboración propia.

Figura 33. **Conteo de partículas de 0,5 µm en el aire de las áreas productivas de PLNE durante la PQ**



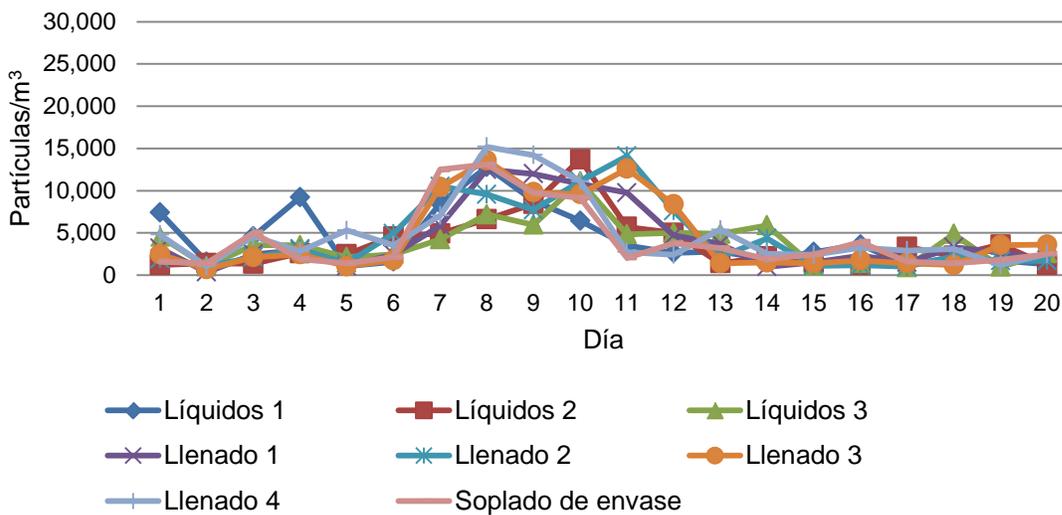
Fuente: elaboración propia.

Figura 34. **Conteo de partículas de 5,0 µm en el aire de las áreas no productivas de PLNE durante la PQ**



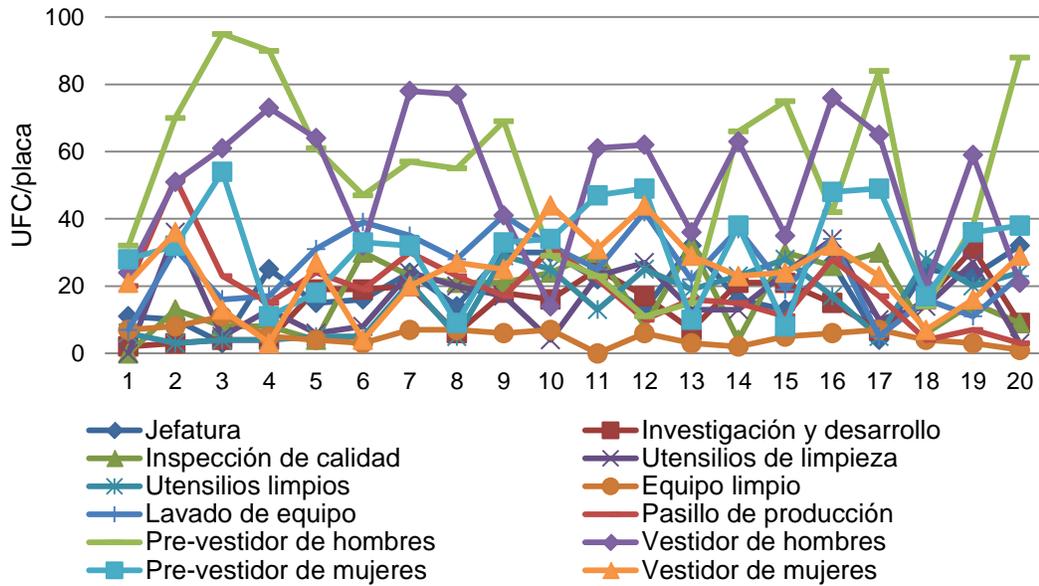
Fuente: elaboración propia.

Figura 35. **Conteo de partículas de 5,0 µm en el aire de las áreas productivas de PLNE durante la PQ**



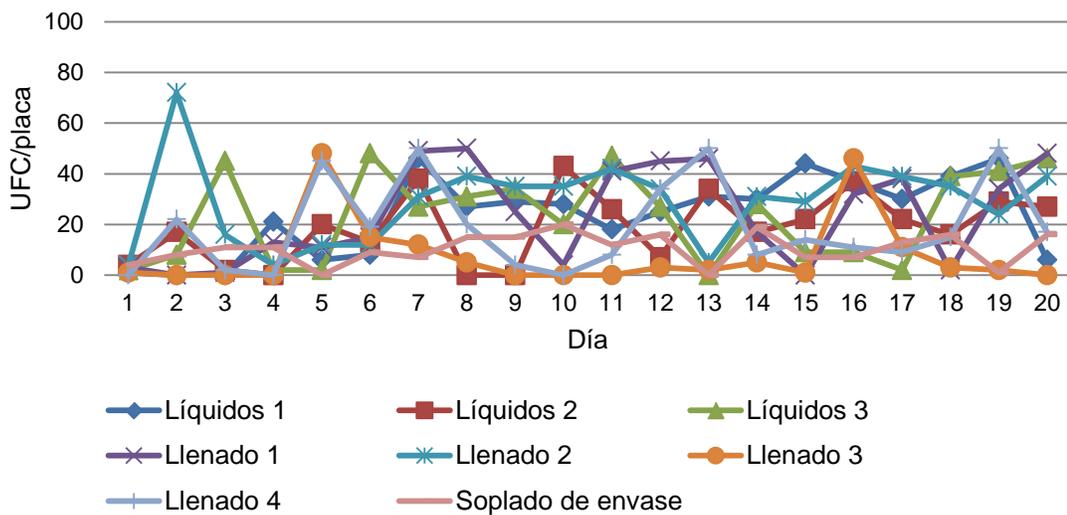
Fuente: elaboración propia.

Figura 36. **Recuento de aerobios en el aire de las áreas no productivas de PLNE durante la PQ**



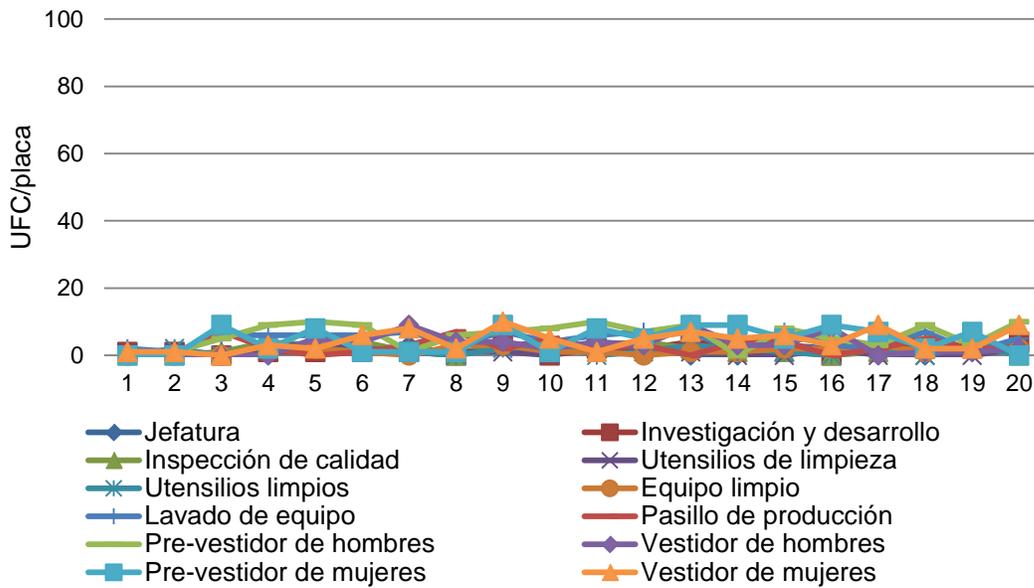
Fuente: elaboración propia.

Figura 37. **Recuento de aerobios en el aire de las áreas productivas de PLNE durante la PQ**



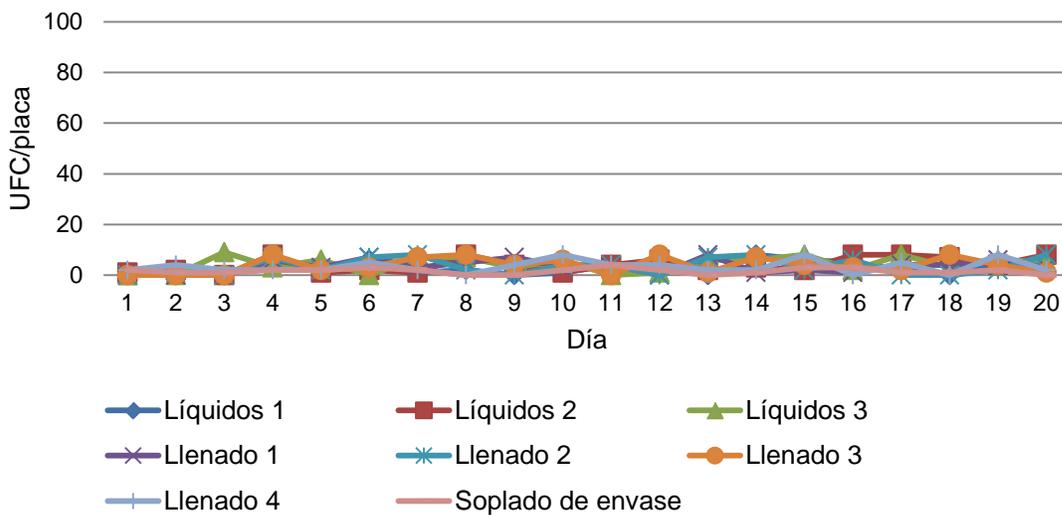
Fuente: elaboración propia.

Figura 38. **Recuento de mohos y levaduras en el aire de las áreas no productivas de PLNE durante la PQ**



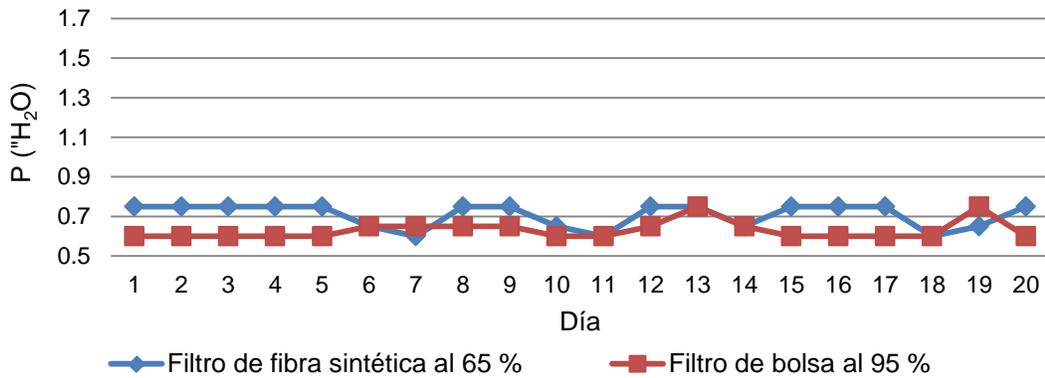
Fuente: elaboración propia.

Figura 39. **Recuento de mohos y levaduras en el aire de las áreas productivas de PLNE durante la PQ**



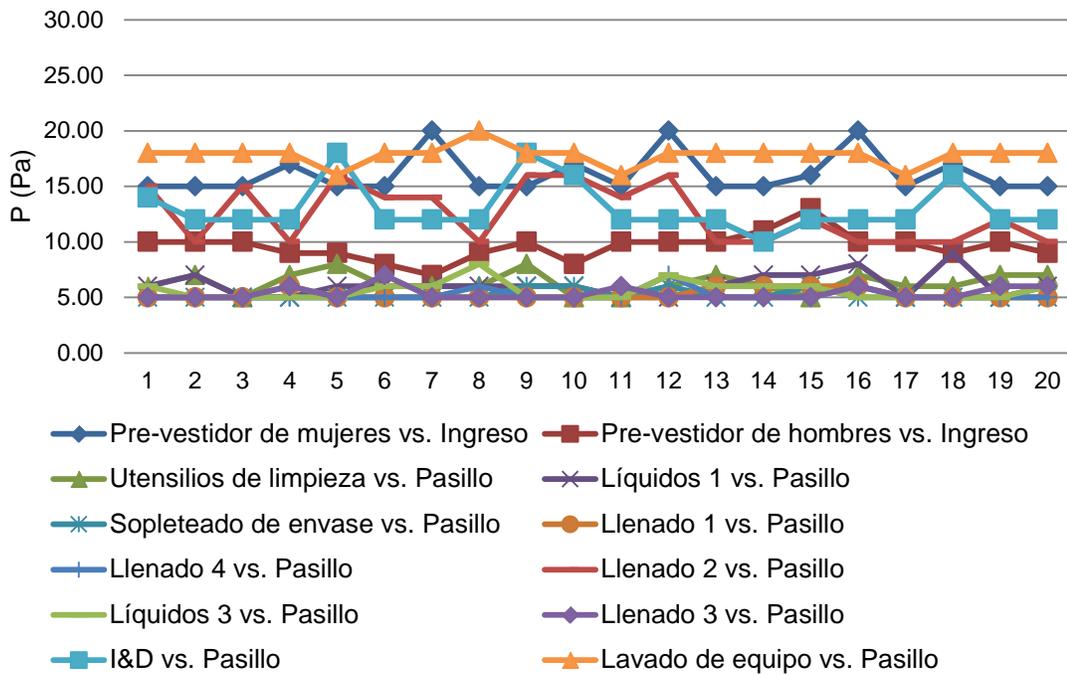
Fuente: elaboración propia.

Figura 40. **Presión diferencial en los filtros de las áreas de PLNE durante la PQ**



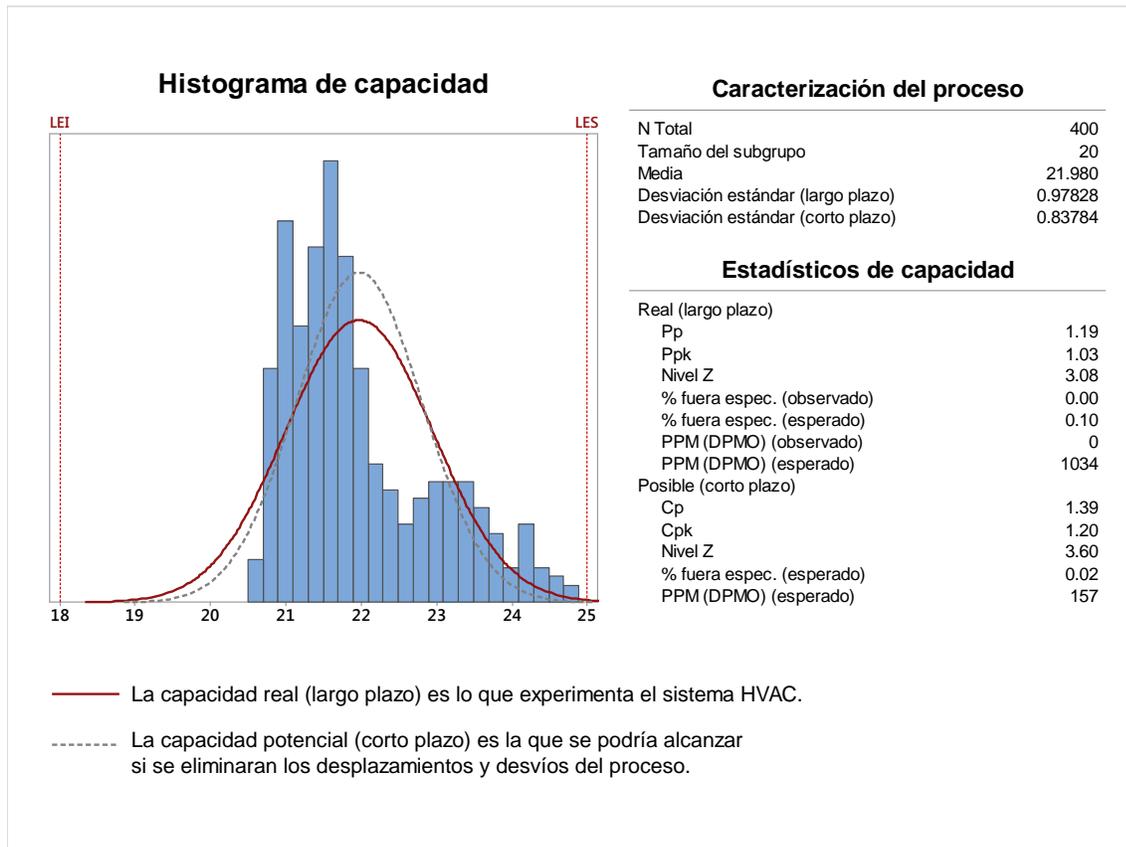
Fuente: elaboración propia.

Figura 41. **Presión diferencial de las áreas de PLNE durante la PQ**



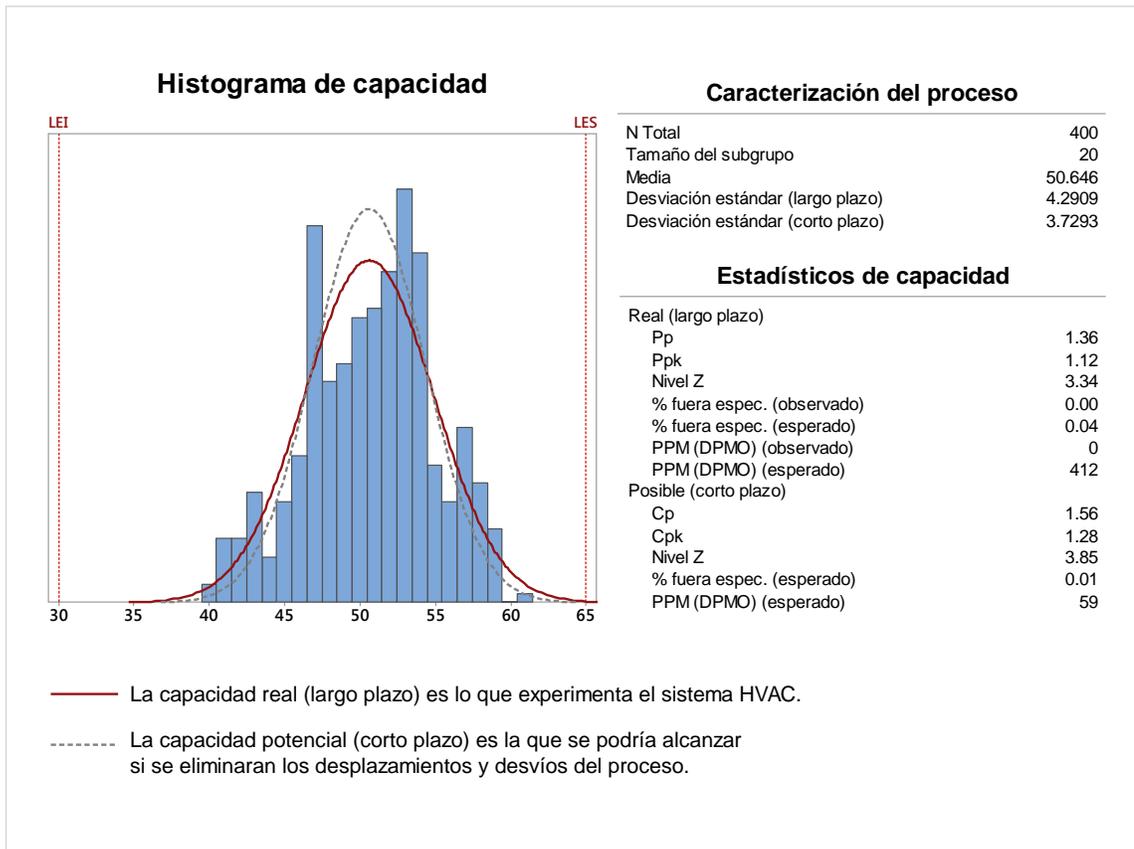
Fuente: elaboración propia.

Figura 42. **Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLNE para mantener la temperatura en las áreas**



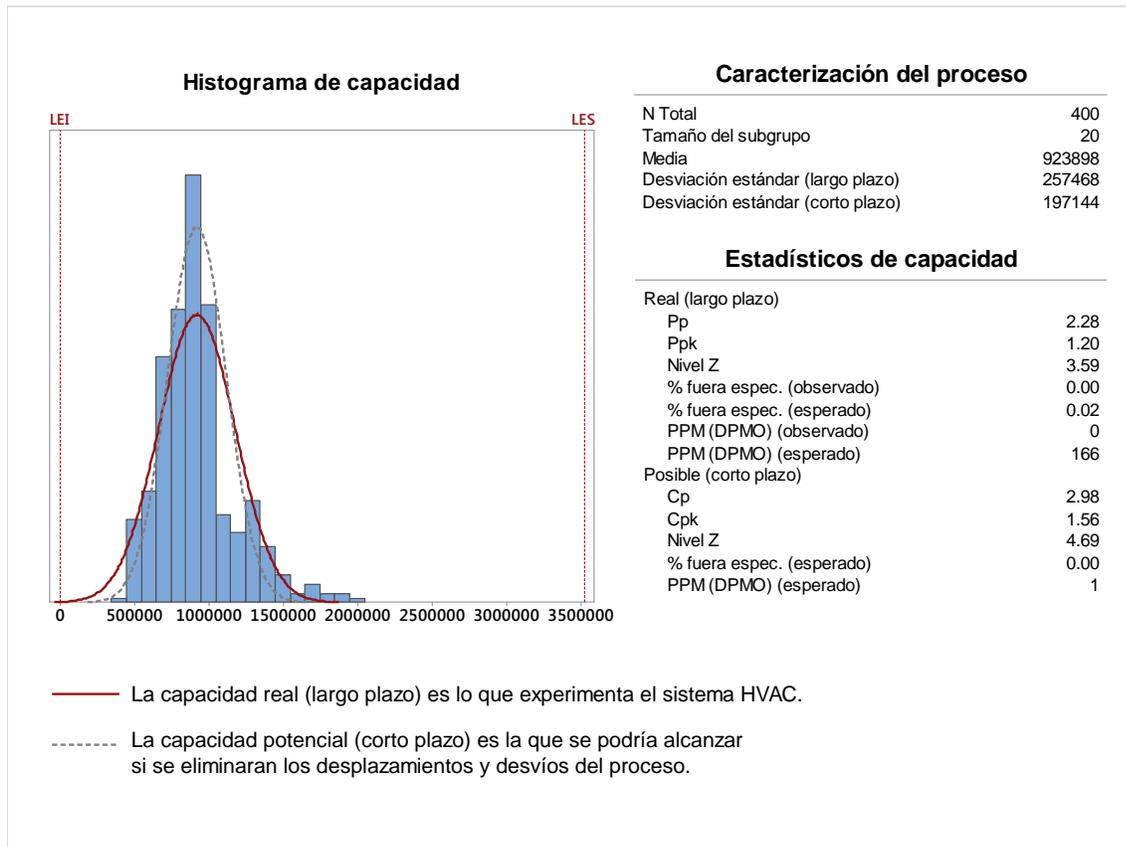
Fuente: elaboración propia, empleando Minitab18.

Figura 43. **Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLNE para mantener la humedad relativa en las áreas**



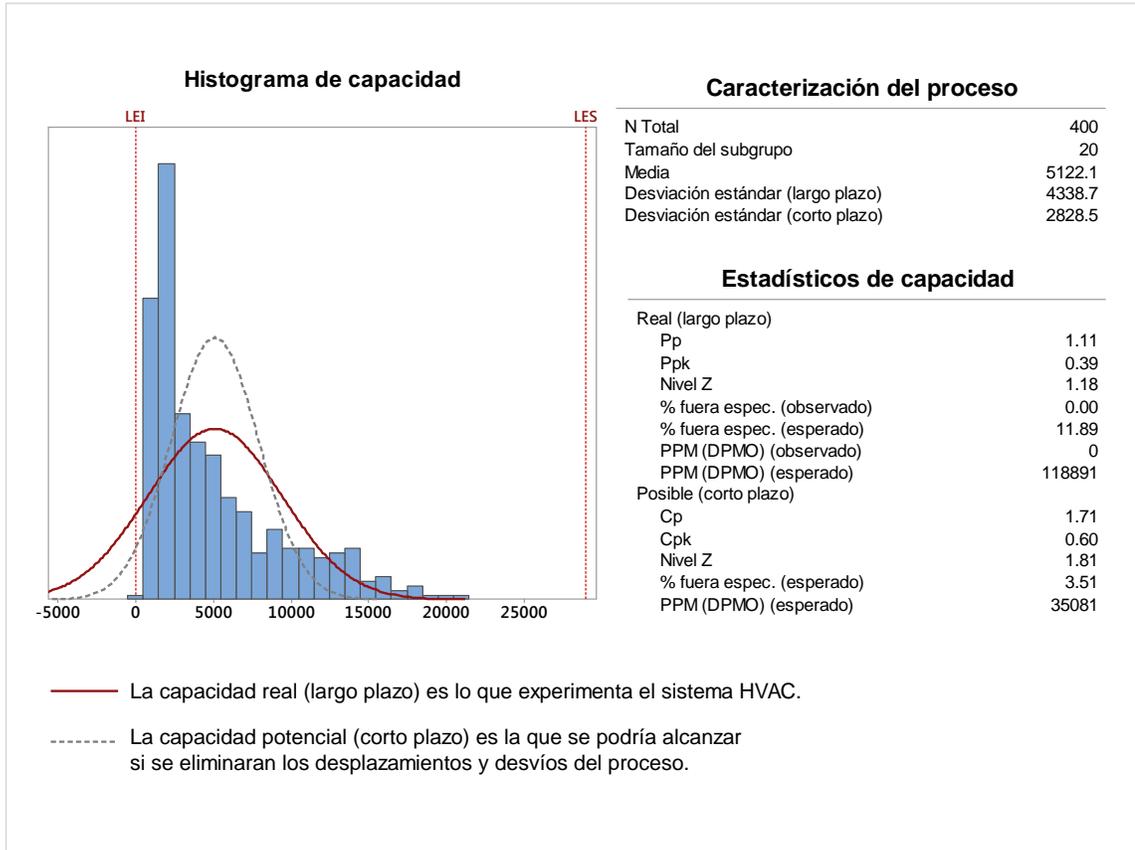
Fuente: elaboración propia, empleando Minitab18.

Figura 44. **Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLNE para eliminar partículas no viables de 0,5  $\mu\text{m}$**



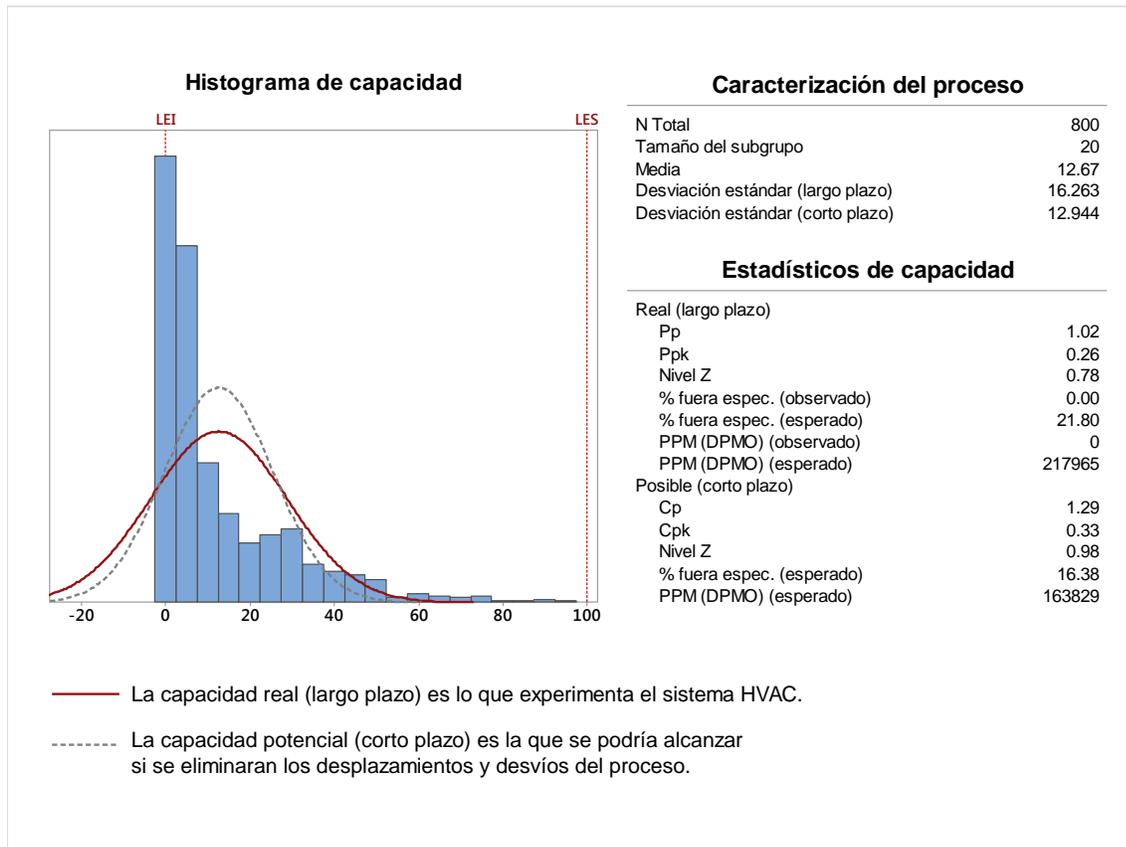
Fuente: elaboración propia, empleando Minitab18.

Figura 45. **Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLNE para eliminar partículas no viables de 5,0  $\mu\text{m}$**



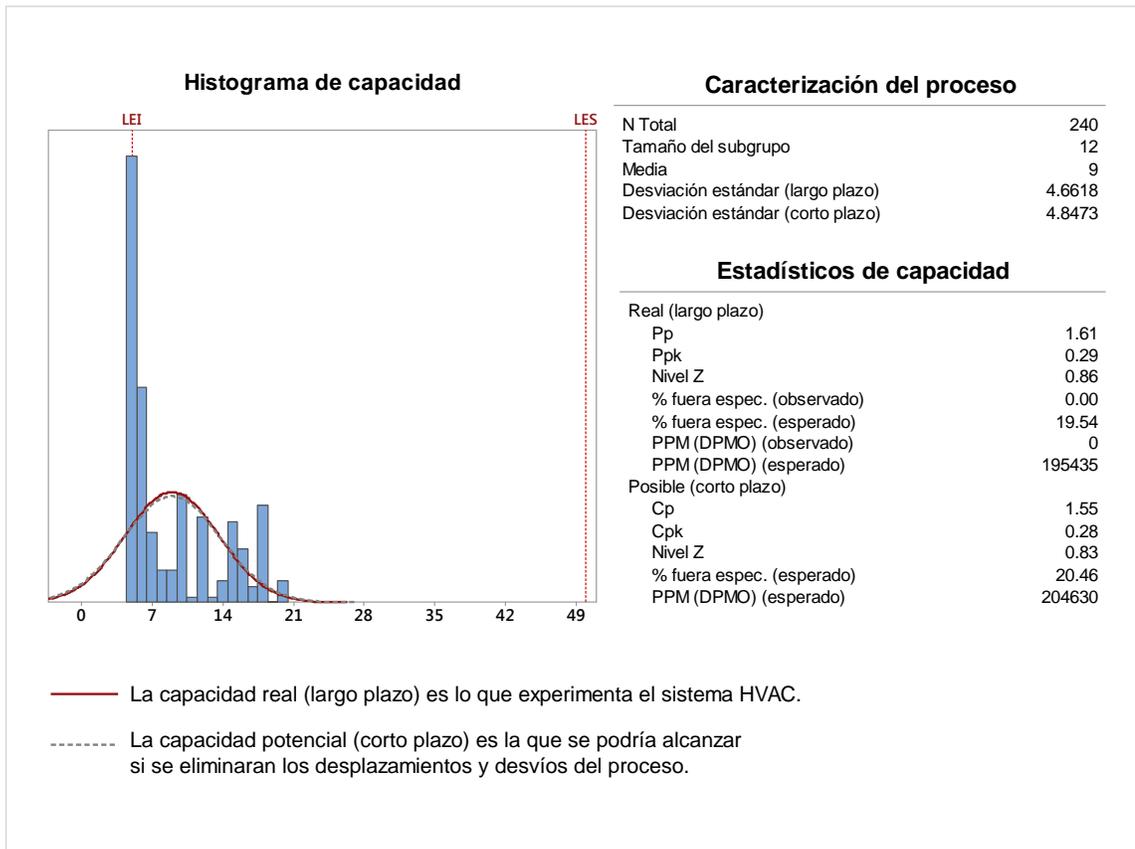
Fuente: elaboración propia, empleando Minitab18.

Figura 46. **Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLNE para eliminar carga microbiológica**



Fuente: elaboración propia, empleando Minitab18.

Figura 47. **Análisis de capacidad del sistema HVAC de PLNE para mantener la presión diferencial en las áreas**



Fuente: elaboración propia, empleando Minitab18.



## 5. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

La calificación de instalación (IQ), se detalla en las tablas XXIII y XXIV para el sistema HVAC de producción de líquidos estériles, y en las tablas XXX y XXXI para el sistema HVAC de producción de líquidos no estériles. En dichas tablas se observa que ambos sistemas cumplen con tener los complementos especificados por el proveedor. Para corroborar esto, se realizó la lista de componentes, basándose en el manual de operación y mantenimiento que posee el laboratorio, y se hizo la inspección en las áreas y manejadoras respectivas, pudiendo completar la lista de comprobación y aprobando así ambos sistemas la IQ.

Posteriormente, para realizar la calificación de operación (OQ), se evaluó si los sistemas HVAC eran capaces de proveer la calidad de aire requerida. Para establecer los parámetros de aceptación, se tomó como base la Norma Oficial Mexicana: NOM-059-SSA1-2015, esta puede apreciarse en la tabla IX de este documento y provee valores de aceptación para la temperatura, humedad relativa, carga microbiológica, cantidades de partículas no viables, valores que a su vez están basados en la norma ISO 14644, y presión diferencial en áreas. Sin embargo, para este último aspecto se tomó como rango de aceptación los valores provistos por el fabricante del sistema HVAC.

Al momento de realizar la OQ de los sistemas HVAC, se midieron tres veces los parámetros mencionados anteriormente en todos los ambientes que comprenden las áreas de producción. Fue necesario hacer la distinción entre las diferentes clasificaciones de aire que se manejan en dichos ambientes, teniendo así, distintos valores de cumplimiento para las áreas.

Se observa entonces en las tablas XXIV a la XXVIII, que el sistema HVAC de producción de líquidos estériles (PLE), cumplió con la OQ, obteniéndose valores todos dentro de los parámetros especificados por las normativas. Del mismo modo, se observa en las tablas XXXI a la XXXIV que el sistema HVAC de producción de líquidos no estériles (PLNE), logró cumplir con los parámetros establecidos en las normativas, obteniendo un único incumplimiento en la humedad relativa promedio del área de “Lavado de equipo”, pues sobrepasó el máximo de 65,0 %; sin embargo, se tomó este valor (68,97 %), como aceptable, puesto que esta área mantiene una humedad alta, debido a las actividades de lavado que ahí se realizan.

Habiendo realizado y cumplido con las calificaciones de instalación y de operación, se estableció que los sistemas HVAC de ambas áreas aprobaron la evaluación, por lo que fue permisible proseguir a la fase de validación, siendo ésta realizada durante la calificación de desempeño (PQ).

Se presentan las gráficas con los resultados obtenidos de las pruebas correspondientes a la PQ de los sistemas. En la figura 8 se observa la temperatura medida en las áreas de PLE durante la PQ. En ella puede apreciarse que durante los 20 días de la calificación no se obtuvo ningún dato fuera del rango permitido por la norma (de 18 a 25 °C), y obteniendo una temperatura media de 21,22 °C, y el sistema HVAC sí es capaz de mantener la temperatura ideal para la producción de fármacos inyectables.

Sin embargo, el análisis de capacidad del proceso (figura 20), indicó que el Cp fue de 0.57, esto quiere decir que se tuvo una gran variabilidad entre sus datos, hecho que es indicador de un sistema poco estable y lo cataloga como un proceso no aceptable estadísticamente, pues el Cp es menor a 1,0.

Teniendo esta información, se determinó que, en el futuro, se estima que el sistema tenga un 8,84 % de mediciones de temperatura fuera de rango.

La humedad relativa en PLE (figura 9), se mantuvo también dentro del rango de 30 a 65 % durante la PQ, obteniendo una media de 42,78 % y un Cp de 1,07 (figura 21), y se clasifica como sistema estadísticamente aceptable, que logra mantener la humedad con poca variación día con día.

Del mismo modo, el sistema HVAC en PLE logró realizar la eliminación de partículas no viables en el aire, manteniéndose por debajo de la cantidad de partículas por metro cúbico permitidas por la norma ISO 14644, obteniendo valores promedio de 9 413 y 1 152 partículas de 0,5 y 5,0  $\mu\text{m}$ , respectivamente, en las áreas con aire clase ISO-7; 1 950 partículas de 0,5  $\mu\text{m}$  y 11 partículas de 5,0  $\mu\text{m}$  en áreas ISO-6; y 0 partículas de ambos diámetros en áreas ISO-5. Dichos comportamientos se observan en las figuras 10 a 13.

En el caso del conteo de partículas en PLE, el método de cálculo de Cp indica que únicamente es aceptable el proceso de eliminación de partículas de 0,5  $\mu\text{m}$  en las áreas ISO-7 (figura 22). Esto es porque es el caso en el que hubo menor variación entre los valores medidos, además de que el rango de aceptación es muy amplio (de 0 a 352 000 partículas/ $\text{m}^3$ ), y se obtuvieron valores muy similares durante los 20 días de la PQ. Aun así, la eliminación de partículas en las demás áreas de PLE fue muy efectiva, manteniendo siempre niveles muy por debajo de la cantidad máxima permisible.

Similar es el caso para la eliminación de carga bacteriana en las áreas de PLE. Se obtuvo en conteo promedio de una única unidad formadora de colonia (UFC), en cada placa de Petri durante la PQ para las áreas ISO-7, donde es permisible mantener hasta 50 UFC/placa. Este proceso obtuvo un Cp de 1,36,

sobrepasando positivamente el valor recomendable para un proceso. Asimismo, en las áreas ISO-5 e ISO-6 se obtuvo datos de 0 UFC/placa y 1 UFC/placa, respectivamente, manteniéndose también por debajo del límite máximo permisible.

También se caracterizó el comportamiento de la presión diferencial en las áreas de PLE (figura 19). Se obtuvo una media de 0,074 “H<sub>2</sub>O de presión diferencial en las áreas (aproximadamente 18,41 Pa), y el sistema HVAC también se mantuvo en el rango aceptable por el fabricante, de 0,05 a 0,75 “H<sub>2</sub>O, y cumpliendo también con la NOM-059-SSA1-2015, que exige tener una presión diferencial mayor o igual a 15 Pa. En contraparte, se aprecia que el valor está cercano al límite menor de aceptación, y por ello, con el análisis de capacidad se estima que en el futuro se tendrá un 10,02 % de valores fuera de rango. Aun así, las mediciones son consistentes, obteniendo un Cp de 6,27, un valor propio de un sistema altamente estable y efectivo.

De la misma forma, se analizó el comportamiento del sistema HVAC de las áreas de PLNE durante la PQ. En ella, se determinó que el sistema logra cumplir con mantener el aire de las áreas dentro de los valores aceptables de temperatura, humedad relativa, cantidad de partículas no viables, carga microbiológica y presión diferencial. Para su caracterización fue necesario repartir sus áreas en “productivas” y “no productivas”, con el fin de no sobrecargar con datos las gráficas realizadas.

En cuanto a la temperatura (figuras 28 y 29), se determinó que durante la PQ, la media fue de 21,98 °C, y en el análisis de capacidad se calculó un Cp de 1,19, característico de un proceso aceptable.

Del mismo modo, el sistema HVAC mantuvo una humedad relativa media de 50,65 % y un Cp de 1,36, mostrando poca variabilidad en sus mediciones y siendo efectivo al momento de eliminar el agua del aire (figuras 30, 31 y 43).

El conteo de partículas no viables de 0,5  $\mu\text{m}$  promedio de fue 923 898 partículas/ $\text{m}^3$ , siendo mucho menor al máximo permisible de 3 520 000 partículas, y se obtuvo una media de 5 122 partículas de 5,0  $\mu\text{m}$  por metro cúbico de aire, igualmente por debajo de un máximo permitido de 29 000 partículas. Se observa en sus respectivas gráficas (figuras 32 a 35), que se obtuvo un alza en las partículas durante los días 7 al 11, debido a que durante ese período se estuvieron realizando trabajos de mantenimiento preventivo en las instalaciones, generando contaminación con partículas de polvo. No obstante, el sistema HVAC logró eliminar la contaminación eficientemente, volviendo a valores habituales para el día 12.

El sistema obtuvo un Cp de 2,28 para eliminación de partículas de 0,5  $\mu\text{m}$ , y de 1,11 para la eliminación de las partículas de 5,0  $\mu\text{m}$  de diámetro. Por lo que es un sistema capaz de realizar esta operación.

Al analizar el comportamiento de la carga microbiológica (figuras 37 a 39), se observa que los datos son mucho más variables que en el resto de los tratamientos, obteniendo valores más altos las áreas de vestidores y prevestidores. Esto se debe a que es en estas áreas donde el personal cambia de uniforme. La vestimenta externa a las áreas de producción, poseen gran cantidad de bacterias, y los movimientos que realizan los operarios para cambiarse, trasladan dichas bacterias al aire de los vestidores.

La alta variación en los datos se debe a que los operarios en ocasiones se encuentran en mayor número en unas áreas, y otros días en otras, por lo

que genera un comportamiento distorsionado como el observado en las gráficas. A pesar de ello, el sistema HVAC y las sanitizaciones diarias realizadas en las áreas por el personal, hace que las mediciones se mantengan por debajo de las 100 UFC/placa como límite superior, y obteniendo una media de 13 UFC/placa, junto con un Cp de 1,02, que es aceptable.

En cuanto a la presión diferencial, se aprecia en la figura 41 que el sistema preserva valores por encima del mínimo de 5 Pa, mostrando un promedio de 9 Pa y un Cp de 1,61, siendo un proceso efectivo, casi llegando a ser catalogado como un proceso excelente.

Posterior a reunir y analizar todas las mediciones realizadas durante los 20 días de la PQ, se puede determinar que el sistema HVAC que se tiene en las áreas de PLE y PLNE cumple satisfactoriamente con la función de purificar el aire, y acondicionarlo para el laboratorio farmacéutico. Por lo anterior, el sistema es validable ante las normativas establecidas por el RTCA del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala y el Informe No. 32 de la Organización Mundial de la Salud.

## CONCLUSIONES

1. La evaluación del sistema de purificación de aire de las áreas de producción realizada durante las calificaciones de instalación y de operación, determinó que el mismo es apto para desempeñarse según las funciones deseadas durante la validación.
2. La evaluación a la calidad de aire mostró que el sistema es capaz de purificarlo a tal grado de cumplir con las normas ISO 14644 y la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, estas son referencia en el Informe No. 32 de la Organización Mundial de la Salud.
3. La evaluación realizada al sistema de purificación y a la calidad del aire generada por el mismo, indicaron que el sistema cumplió con los requerimientos para proceder a la calificación de desempeño, perteneciente al proceso de validación como sistema crítico de una industria farmacéutica.
4. La calificación de desempeño y sus resultados determinaron que el sistema cumple con los requerimientos, y es validable acorde al RTCA 11.03.42:07, basado en el Informe No. 32 de la Organización Mundial de la Salud.



## RECOMENDACIONES

1. Se observó que por facilidad y practicidad, el personal operativo de las áreas de producción no estéril mantiene las puertas abiertas de los distintos ambientes, haciendo que las mediciones presenten bastante variabilidad entre sus datos; por lo que se deben instalar mecanismos de cerrado automático de puertas, e instruir al personal sobre la importancia de mantener los ambientes cerrados.
2. Realizar un registro diario y riguroso de la presión diferencial en áreas y filtros del sistema HVAC, porque los valores pueden ser utilizados como indicadores de fugas de aire en las puertas y esclusas, así como indicar el estado de los distintos tipos de filtros.
3. Prestar atención a la presión diferencial en las áreas de PLNE, porque aun estando en cumplimiento durante todo el estudio, mantiene valores muy cercanos al límite inferior de 5 Pa. Además, el análisis de capacidad estimó un 19,54 % de valores fuera de rango para el futuro, si no se realiza algún cambio.
4. Realizar el proceso de evaluación y validación de los sistemas de purificación de aire de las áreas de metrología y laboratorios de microbiología, con el fin de tener todos sus sistemas HVAC validados para el RTCA 11.03.42:07.



## BIBLIOGRAFÍA

1. AGALLOCO, James y CARLETON, Frederick J. *Validation of pharmaceutical processes*. 3a ed. Nueva York, Estados Unidos: Informa Healthcare, 2007. 762 p.
2. CHARLONER-LARSSON, Gillian. *Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF)*. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud, 1998. 158 p.
3. FERNÁNDEZ P, Rosalía. *Metodología de evaluación de la calidad del aire*. Universidad Complutense de Madrid. [en línea]. <<https://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/606/623>>. [Consulta: 16 de agosto de 2018].
4. GENNARO, Alfonso R. *Farmacia industrial*. 20a ed. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana, 2003. 1408 p.
5. GREEN, Don W. y PERRY, Robert H. *Gas-Solid Separations. Perry's chemical engineers' handbook*. Nueva York, Estados Unidos: McGraw-Hill, 2007. 2400 p.
6. Grupo Europeo de Ingeniería Agroalimentaria y Ambiental. *Clasificación de salas limpias*. Unión Europea. [en línea]. <[http://www.gei-2a.com/rcs/GEI-2A\\_clasificacion\\_salas\\_blancas.pdf](http://www.gei-2a.com/rcs/GEI-2A_clasificacion_salas_blancas.pdf)>. [Consulta: 11 de agosto de 2018].

7. McCABE, Warren L., SMITH, Julian C. y HARRIOT, Peter. Separaciones mecánicas. *Operaciones unitarias en ingeniería química*. 7a ed. Distrito Federal, México: McGraw-Hill, 2007. 1189 p.
8. NAVE, Federico. *Estadística para la investigación*. 1a ed. Ciudad de Guatemala: Dirección General de Investigación (DIGI), Universidad de San Carlos de Guatemala, 2018. 105 p.
9. Norma Oficial Mexicana, NOM059. *Buenas prácticas de fabricación de medicamentos*. Distrito Federal, México. [en línea]. <<http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Documents/Normas/anexo6nom059.pdf>>. [Consulta: 12 de agosto de 2018].
10. Organización Mundial de la Salud. *Informe No. 32 del Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas*. Ginebra, Suiza. [en línea]. <<https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/informes/informe32delaOMScompleto.pdf>>. [Consulta: 12 de agosto de 2018].
11. . *Informe No. 45 del Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas*. Ginebra, Suiza. [en línea]. <[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44079/WHO\\_TRS\\_961\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44079/WHO_TRS_961_eng.pdf)>. [Consulta: 16 de agosto de 2018].

12. RODARTE G, Carlos. *Guía de buenas prácticas de fabricación: procesos de limpieza y su validación en áreas de fabricación*. 7a ed. Distrito Federal, México: Comisión Internacional de Buenas Prácticas de Fabricación, 1999. 53 p.
13. SCHASCHKE, Carl. *A dictionary of chemical engineering*. Oxford, Reino Unido: Oxford University Press, 2004. 448 p.
14. Reglamento Técnico Centroamericano. *Buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica*, Guatemala. [en línea]. <[http://www.innovacion.gob.sv/inventa/attachments/article/4558/RTCA11.03.42.07BPMMedicamentos\\_Final.pdf](http://www.innovacion.gob.sv/inventa/attachments/article/4558/RTCA11.03.42.07BPMMedicamentos_Final.pdf)>. [Consulta: 12 de agosto de 2018].
15. VALENZUELA, María T. *Procedimiento de muestreo microbiológico del aire*. Instituto de Salud Pública de Chile. [en línea]. <[http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento\\_tecnico/2011/01/Muestreo%20Microbiol%C3%B3gico%20de%20Aire.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento_tecnico/2011/01/Muestreo%20Microbiol%C3%B3gico%20de%20Aire.pdf)>. [Consulta: 12 de agosto de 2018].
16. WILLIG, Sidney H. *Good manufacturing practices for pharmaceuticals*. 5a ed. Nueva York, Estados Unidos: Marcel Dekker Inc., 2001. 735 p.



## APÉNDICES

**Apéndice 1. Datos de temperatura y humedad medidas durante OQ del sistema de aire del área de PLE**

Rango aceptable (°C) // (%)	No.	Área	Tiempo (min)	T (°C)	hr (%)	¿Cumple?	
						Sí	No
18 a 25 °C 30 a 65 % hr	1	Vestidor	0	17,75	56,80	X	
	2	Vestidor	10	17,73	56,70	X	
	3	Vestidor	20	17,75	55,70	X	
	-	Promedio	-	17,74	56,07	X	
	1	Pre-área	0	22,46	44,40	X	
	2	Pre-área	10	22,42	44,50	X	
	3	Pre-área	20	22,42	43,40	X	
	-	Promedio	-	22,43	44,10	X	
	1	Manufactura	0	19,27	52,30	X	
	2	Manufactura	10	19,13	53,20	X	
	3	Manufactura	20	19,15	55,10	X	
	-	Promedio	-	19,18	53,53	X	
	1	Llenado de ampollas	0	21,13	48,40	X	
	2	Llenado de ampollas	10	21,58	47,20	X	
	3	Llenado de ampollas	20	21,42	47,00	X	
	-	Promedio	-	21,38	47,53	X	
	1	Llenado de viales	0	23,05	42,40	X	
	2	Llenado de viales	10	22,69	42,90	X	
	3	Llenado de viales	20	22,25	43,80	X	
	-	Promedio	-	22,66	43,03	X	

Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

Apéndice 2. **Datos del conteo de partículas no viables del aire de PLE durante la OQ**

Valor aceptable (partículas/m <sup>3</sup> )	No.	Área	Partículas de 0,5 µm (m <sup>-3</sup> )	Partículas de 5,0 µm (m <sup>-3</sup> )	¿Cumple?	
					Sí	No
352 000 de 0,5 µm  2 900 de 5,0 µm	1	Vestidor	40 300	2 180	X	
	2	Vestidor	85 100	1 200	X	
	3	Vestidor	20 100	1 300	X	
	-	Promedio	48 500	1 560	X	
	1	Pre-área	8 120	1 770	X	
	2	Pre-área	13 400	1 060	X	
	3	Pre-área	12 400	1 590	X	
	-	Promedio	11 307	1 473	X	
	1	Manufactura	12 700	2 240	X	
	2	Manufactura	24 700	2 940	X	
	3	Manufactura	12 400	2 880	X	
	-	Promedio	16 600	2 687	X	
	3 520 de 0,5 µm  29 de 5,0 µm	1	Llenado de ampollas	12 400	28	X
2		Llenado de ampollas	8 400	21	X	
3		Llenado de ampollas	10 200	21	X	
-		Promedio	10 333	23	X	
3 520 de 0,5 µm  20 de 5,0 µm	1	Campana de fl. laminar de llenado de ampollas	0	0	X	
	2	Campana de fl. laminar de llenado de ampollas.	0	0	X	
	3	Campana de fl. laminar de llenado de ampollas.	0	0	X	
	-	Promedio	0	0	X	

Continuación del apéndice 2.

Valor aceptable (partículas/m <sup>3</sup> )	No.	Área	Partículas de 0,5 µm (m <sup>-3</sup> )	Partículas de 5,0 µm (m <sup>-3</sup> )	¿Cumple?	
					Sí	No
3 520 de 0,5 µm 29 de 5,0 µm	1	Llenado de viales	4 240	21	X	
	2	Llenado de viales	4 240	16	X	
	3	Llenado de viales	4 240	0	X	
	-	Promedio	4 240	12	X	
3 520 de 0,5 µm 20 de 5,0 µm	1	Campana de fl. laminar de llenado de viales	0	0	X	
	2	Campana de fl. laminar de llenado de viales	353	0	X	
	3	Campana de fl. laminar de llenado de viales	0	0	X	
	-	Promedio	118	0	X	

Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

Apéndice 3. **Datos de temperatura del aire de PLE durante la PQ**

Área	Temperatura (°C)									
	Día									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Vestidor	19,43	19,08	19,39	21,48	20,15	19,96	21,67	21,63	21,58	18,32
Pre-área	19,77	19,40	19,42	21,87	21,84	21,82	21,39	21,51	21,58	18,53
Manufactura	19,32	19,63	19,72	21,44	21,25	21,13	21,17	21,08	21,00	19,22
Llenado de ampollas	19,63	19,84	19,68	21,20	21,10	21,01	21,56	21,36	21,27	19,08
Llenado de viales	19,65	18,98	19,29	21,39	21,67	21,44	21,56	21,67	21,67	19,13
Área	Día									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	Vestidor	18,32	18,32	19,67	19,65	19,43	24,14	24,09	24,02	24,27
Pre-área	18,58	18,65	19,63	19,79	19,96	24,91	24,89	24,84	24,60	24,57
Manufactura	19,22	19,20	20,32	20,15	20,05	24,36	24,33	24,25	24,17	23,86
Llenado de ampollas	19,01	18,96	20,43	19,74	18,77	24,79	24,65	24,53	24,70	24,21
Llenado de viales	19,20	19,24	20,24	20,32	20,60	24,40	24,40	24,40	23,11	23,28

Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

Apéndice 4. **Datos de humedad relativa del aire de PLE durante la PQ**

Área	Humedad relativa (%)									
	Día									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Vestidor	43,70	44,70	44,50	41,60	42,80	42,00	42,80	42,40	42,60	49,10
Pre-área	44,00	44,70	45,00	40,20	40,30	40,70	38,90	39,00	39,10	50,30
Manufactura	49,10	45,70	45,60	41,50	41,60	41,70	40,40	40,60	41,10	48,00
Llenado de ampollas	42,90	44,90	44,40	40,10	40,00	40,10	38,90	39,00	39,10	48,00
Llenado de viales	45,50	46,50	46,00	39,90	39,60	39,10	40,40	40,60	41,10	48,90
Área	Día									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Vestidor	49,30	49,40	42,50	46,60	46,70	38,70	38,40	38,10	43,30	43,70
Pre-área	49,80	49,40	47,70	47,50	46,50	37,00	37,10	37,40	50,30	42,40
Manufactura	47,90	47,80	43,10	43,30	43,70	37,30	37,30	37,50	38,30	37,80
Llenado de ampollas	47,60	47,60	42,50	44,80	47,80	37,80	36,10	36,50	38,30	39,00
Llenado de viales	48,80	48,50	47,40	45,50	40,60	37,90	37,50	37,40	41,10	41,10

Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

Apéndice 5. **Datos del conteo de partículas de 0,5 µm en el del aire de PLE durante la PQ**

Área	Partículas no viables (partículas/m <sup>3</sup> )				
	Día				
	1	2	3	4	5
Vestidor	1 450	2 470	13 800	7 770	7 420
Pre-área	8 720	13 800	23 000	10 600	6 710
Manufactura	12 400	6 000	8 830	4 940	6 360
Llenado de ampollas.	2 830	1 060	2 710	2 300	2 880
Llenado de viales.	2 890	2 650	3 000	2 590	1 410
Campana de flujo laminar en Llenado de ampollas.	0	0	0	0	0
Campana de flujo laminar en Llenado de viales.	0	0	0	0	0
Área	Día				
	6	7	8	9	10
Vestidor	4 240	2 830	1 060	706	9 500
Pre-área	22 600	12 000	10 340	8 480	3 180
Manufactura	6 000	10 100	29 900	5 940	5 650
Llenado de ampollas.	1 300	2 120	3 180	2 470	1 060
Llenado de viales.	1 760	2 650	2 940	1 100	1 350
Campana de flujo laminar en Llenado de ampollas.	0	0	0	0	0
Campana de flujo laminar en Llenado de viales.	0	0	0	0	0

Continuación del apéndice 5.

Área	Día				
	11	12	13	14	15
Vestidor	8 480	3 180	14 500	12 600	13 850
Pre-área	2 470	2 120	3 180	4 300	14 500
Manufactura	13 100	9 180	1 060	3 180	5 780
Llenado de ampollas.	1 370	1 100	2 830	2 260	1 020
Llenado de viales	2 890	2 650	3 000	2 590	1 410
Campana de flujo laminar en Llenado de ampollas	0	0	0	0	0
Campana de flujo laminar en Llenado de viales	0	0	0	0	0
Área	Día				
	16	17	18	19	20
Vestidor	13 500	14 700	15 600	12 800	12 300
Pre-área	21 200	9 300	7 060	8 830	9 400
Manufactura	12 500	16 400	10 600	11 200	11 100
Llenado de ampollas.	2 710	1 300	2 300	2 700	1 600
Llenado de viales	1 760	2 650	2 940	1 100	1 350
Campana de flujo laminar en Llenado de ampollas	0	0	0	0	0
Campana de flujo laminar en Llenado de viales	0	0	0	0	0

Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

Apéndice 6. **Datos del conteo de partículas de 5,0 µm en el del aire de PLE durante la PQ**

Área	Partículas no viables (partículas/m <sup>3</sup> )				
	Día				
	1	2	3	4	5
Vestidor	2 120	353	1 410	353	1 410
Pre-área	1 650	706	2 120	2 120	353
Manufactura	2 470	353	1 100	1 770	1 470
Llenado de ampollas	21	10	8	17	14
Llenado de viales	10	4	7	7	10
Campana de flujo laminar en Llenado de ampollas	0	0	0	0	0
Campana de flujo laminar en Llenado de viales	0	0	0	0	0
Área	Día				
	6	7	8	9	10
Vestidor	1 770	1 060	353	353	353
Pre-área	1 830	1 180	1 770	1 770	1 060
Manufactura	850	1 060	1 410	800	353
Llenado de ampollas	18	17	10	11	20
Llenado de viales	9	4	0	3	4
Campana de flujo laminar en Llenado de ampollas	0	0	0	0	0
Campana de flujo laminar en Llenado de viales	0	0	0	0	0

Continuación del apéndice 6.

Área	Día				
	11	12	13	14	15
Vestidor	2 120	1 170	353	353	560
Pre-área	1 100	1 200	706	1 300	1 060
Manufactura	1 060	706	1 050	900	1 650
Llenado de ampollas	16	10	11	10	7
Llenado de viales	21	11	8	7	12
Campana de flujo laminar en Llenado de ampollas	0	0	0	0	0
Campana de flujo laminar en Llenado de viales	0	0	0	0	0
Área	Día				
	16	17	18	19	20
Vestidor	780	1 060	1 210	1 350	1 300
Pre-área	353	900	1 050	1 410	1 310
Manufactura	1 400	1 530	1 590	1 240	1 600
Llenado de ampollas	4	8	10	8	11
Llenado de viales	15	13	9	5	10
Campana de flujo laminar en Llenado de ampollas	0	0	0	0	0
Campana de flujo laminar en Llenado de viales	0	0	0	0	0

Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

Apéndice 7. **Datos del recuento de aerobios en el aire de PLE durante la PQ**

Área	Carga microbiológica (UFC/placa)									
	Día									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Vestidor	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Pre-área	2	0	3	0	0	0	2	1	2	0
Manufactura	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Llenado de ampollas	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
Llenado de viales	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Campana de flujo laminar en Llenado de ampollas	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Campana de flujo laminar en Llenado de viales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Área	Día									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Vestidor	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Pre-área	0	0	2	0	0	1	0	0	2	0
Manufactura	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
Llenado de ampollas	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
Llenado de viales	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Campana de flujo laminar en Llenado de ampollas	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
Campana de flujo laminar en Llenado de viales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

Apéndice 8. **Datos del recuento de mohos y levaduras en el aire de PLE durante la PQ**

Área	Carga microbiológica (UFC/placa)									
	Día									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Vestidor	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Pre-área	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Manufactura	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Llenado de ampollas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Llenado de viales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Campana de flujo laminar en Llenado de ampollas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Campana de flujo laminar en Llenado de viales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Área	Día									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Vestidor	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Pre-área	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Manufactura	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Llenado de ampollas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Llenado de viales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Campana de flujo laminar en Llenado de ampollas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Campana de flujo laminar en Llenado de viales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

Apéndice 9. Datos de presión diferencial de PLE durante la PQ

Manómetro	Presión diferencial ("H <sub>2</sub> O)									
	Día									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 <sup>er</sup> . filtro de bolsa al 95 %.	1,25	1,25	1,25	1,20	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,23
2 <sup>do</sup> . filtro de bolsa al 95 %.	1,25	1,25	1,22	1,25	1,25	1,25	1,20	1,25	1,25	1,20
Filtro HEPA al 99,99 %.	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Filtro HEPA al 99,99 % en Llenado de ampollas.	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Filtro HEPA al 99,99 % en Llenado de viales	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Esclusa vs. Pasillo	0,05	0,06	0,05	0,05	0,07	0,06	0,05	0,06	0,05	0,07
Vestidor vs. Esclusa	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	0,06	0,06	0,06	0,06
Pre-área vs. Vestidor	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05	0,06
Manufactura vs. Pre-área	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07
Llenado de ampollas vs. Pre-área	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,09	0,10	0,10	0,10	0,10
Llenado de viales vs. Pre-área	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10

Continuación del apéndice 9.

Manómetro	Día									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1 <sup>er</sup> . filtro de bolsa al 95 %.	1,20	1,25	1,25	1,25	1,23	1,25	1,25	1,25	1,22	1,25
2 <sup>do</sup> . filtro de bolsa al 95 %	1,22	1,25	1,25	1,25	1,25	1,20	1,25	1,25	1,25	1,25
Filtro HEPA al 99,99 %	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Filtro HEPA al 99.99 % en Llenado de ampollas	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Filtro HEPA al 99.99 % en Llenado de viales	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Esclusa vs. Pasillo	0,06	0,05	0,05	0,06	0,05	0,05	0,05	0,06	0,05	0,05
Vestidor vs. Esclusa	0,06	0,05	0,05	0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	0,06	0,06
Pre-área vs. Vestidor	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	0,07	0,07	0,06	0,06
Manufactura vs. Pre-área	0,07	0,08	0,08	0,07	0,08	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Llenado de ampollas vs. Pre-área	0,09	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,09	0,09
Llenado de viales vs. Pre-área	0,09	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,09	0,09

Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

Apéndice 10. **Temperatura y humedad medidas durante la OQ del sistema de aire del área de PLNE**

Rango aceptable (°C) // (%)	No.	Área	Tiempo (min)	T (°C)	hr (%)	¿Cumple?	
						Sí	No
18 a 25 °C 30 a 65 % hr	1	Investigación y desarrollo	0	22,42	59,10	X	
	2	Investigación y desarrollo	10	22,35	54,60	X	
	3	Investigación y desarrollo	20	22,45	53,70	X	
	-	Promedio	-	22,41	55,80	X	
	1	Lavado de equipo	0	23,17	69,10		X
	2	Lavado de equipo	10	23,07	68,90		X
	3	Lavado de equipo	20	23,02	68,90		X
	-	Promedio	-	23,09	68,97		X
	1	Inspección calidad	0	22,88	53,30	X	
	2	Inspección calidad	10	22,97	52,30	X	
	3	Inspección calidad	20	22,95	51,80	X	
	-	Promedio	-	22,93	52,47	X	
	1	Jefatura producción	0	23,79	52,50	X	
	2	Jefatura producción	10	23,55	53,60	X	
	3	Jefatura producción	20	23,57	53,90	X	
	-	Promedio	-	23,64	53,33	X	
	1	Pasillo producción.	0	21,42	51,80	X	
	2	Pasillo producción	10	20,61	55,40	X	
	3	Pasillo producción	20	21,04	61,50	X	
	-	Promedio	-	21,02	56,23	X	

Continuación del apéndice 10.

Rango aceptable (°C) // (%)	No.	Área	Tiempo (min)	T (°C)	hr (%)	¿Cumple?	
						Sí	No
18 a 25 °C 30 a 65 % hr	1	Líquidos 1	0	26,09	44,09	X	
	2	Líquidos 1	10	26,75	40,08	X	
	3	Líquidos 1	20	27,21	37,45	X	
	-	Promedio	-	26,68	40,54	X	
	1	Líquidos 2	0	24,82	50,29	X	
	2	Líquidos 2	10	24,80	51,58	X	
	3	Líquidos 2	20	24,03	51,85	X	
	-	Promedio	-	24,55	51,24	X	
	1	Líquidos 3	0	23,07	59,55	X	
	2	Líquidos 3	10	19,89	59,56	X	
	3	Líquidos 3	20	19,98	58,92	X	
	-	Promedio	-	20,96	59,34	X	
	1	Llenado 1	0	19,39	55,29	X	
	2	Llenado 1	10	19,34	55,88	X	
	3	Llenado 1	20	19,34	55,66	X	
	-	Promedio	-	19,36	55,61	X	
	1	Llenado 2	0	24,82	48,34	X	
	2	Llenado 2	10	24,80	41,74	X	
	3	Llenado 2	20	24,03	40,75	X	
	-	Promedio	-	24,55	43,61	X	
	1	Llenado 3	0	19,49	60,70	X	
	2	Llenado 3	10	19,49	61,46	X	
	3	Llenado 3	20	19,42	61,14	X	
	-	Promedio	-	19,47	61,10	X	
	1	Llenado 4	0	23,64	45,51	X	
	2	Llenado 4	10	23,69	43,88	X	
	3	Llenado 4	20	23,57	44,56	X	
	-	Promedio	-	23,63	44,65	X	
	1	Soplado de envase	0	22,16	46,39	X	
	2	Soplado de envase	10	22,09	46,87	X	
	3	Soplado de envase	20	21,99	47,01	X	
	-	Promedio	-	22,08	46,76	X	

Continuación del apéndice 10.

Rango aceptable (°C) // (%)	No.	Área	Tiempo (min)	T (°C)	hr (%)	¿Cumple?	
						Sí	No
18 a 25 °C 30 a 65 % hr	1	Utensilios de limpieza	0	19,99	55,35	X	
	2	Utensilios de limpieza	10	19,94	54,94	X	
	3	Utensilios de limpieza	20	19,92	55,91	X	
	-	Promedio	-	19,95	55,40	X	
	1	Utensilios limpios	0	20,15	54,45	X	
	2	Utensilios limpios	10	20,15	54,86	X	
	3	Utensilios limpios	20	20,13	54,74	X	
	-	Promedio	-	20,14	54,68	X	
	1	Equipo limpio	0	20,89	51,13	X	
	2	Equipo limpio	10	20,73	53,46	X	
	3	Equipo limpio	20	20,61	53,13	X	
	-	Promedio	-	20,74	52,57	X	
	1	Vestidor de hombres	0	19,46	52,61	X	
	2	Vestidor de hombres	10	19,15	53,45	X	
	3	Vestidor de hombres	20	19,08	53,44	X	
	-	Promedio	-	19,23	53,17	X	
	1	Vestidor de mujeres	0	19,61	52,05	X	
	2	Vestidor de mujeres	10	19,51	51,77	X	
	3	Vestidor de mujeres	20	19,65	51,59	X	
	-	Promedio	-	19,59	51,80	X	
	1	Pre-vestidor de hombres	0	21,39	45,71	X	
	2	Pre-vestidor de hombre	10	21,23	45,88	X	
	3	Pre-vestidor de hombres	20	21,01	46,75	X	
	-	Promedio	-	21,21	46,11	X	

Continuación del apéndice 10.

Rango aceptable (°C) // (%)	No.	Área	Tiempo (min)	T (°C)	hr (%)	¿Cumple?	
						Sí	No
18 a 25 °C 30 a 65 % hr	1	Pre-vestidor de mujeres	0	20,90	47,96	X	
	2	Pre-vestidor de mujeres	10	20,65	48,26	X	
	3	Pre-vestidor de mujeres	20	20,46	49,37	X	
	-	Promedio	-	20,70	48,53	X	

Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

Apéndice 11. Datos de temperatura del aire de PLNE durante la PQ

Área	Temperatura (°C)									
	Día									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jefatura	23,45	23,30	23,16	22,90	22,82	22,87	23,45	23,30	23,16	23,16
Investigación y desarrollo	23,66	23,54	23,50	23,09	23,11	23,04	23,66	23,54	23,50	23,37
Inspección de calidad	23,35	23,30	23,23	24,04	24,11	24,16	23,35	23,30	23,23	22,39
Pasillo	21,75	21,53	21,39	22,06	21,91	21,79	21,75	21,48	21,37	20,89
Líquidos 1	21,65	21,75	21,84	22,20	22,11	21,99	21,65	21,75	21,84	20,94
Líquidos 2	21,15	20,89	20,70	21,87	21,67	21,48	21,15	20,89	20,70	21,03
Líquidos 3	21,67	21,41	21,05	22,30	22,15	22,01	21,67	21,41	21,05	21,20
Llenado 1	21,03	21,15	21,25	21,39	21,22	21,08	21,03	21,15	21,25	20,72
Llenado 2	21,23	21,27	21,20	21,05	20,98	20,94	21,32	21,27	21,20	20,96
Llenado 3	22,27	21,75	21,32	23,83	23,06	22,42	22,27	21,75	21,32	21,51
Llenado 4	21,41	21,48	21,53	21,63	21,51	21,39	21,41	21,48	21,53	20,85
Soplado de envase	21,77	21,58	21,36	21,56	21,58	21,53	21,77	21,58	21,36	20,79
Utensilios de limpieza	21,77	21,58	21,36	21,56	21,58	21,53	21,77	21,58	21,36	20,79
Utensilios limpios	21,20	21,13	21,01	22,87	22,68	22,51	21,20	21,13	21,01	21,13
Equipo limpio	21,05	20,98	20,91	23,34	22,58	22,22	21,05	20,98	20,91	21,03
Lavado de equipo	21,13	21,08	21,03	22,18	22,11	22,01	21,13	21,08	21,03	21,01
Pre-vestidor de hombres	21,75	21,53	21,39	22,06	21,91	21,79	21,75	21,48	21,37	20,89
Vestidor de hombres	24,24	23,69	23,21	20,91	20,91	20,91	24,24	23,69	23,21	21,58
Pre-vestidor de mujeres	21,84	21,34	21,03	21,36	21,03	20,82	21,84	21,34	21,03	22,01
Vestidor de mujeres	21,41	21,10	20,98	21,10	20,98	20,86	21,41	21,10	20,98	21,44

Continuación del apéndice 11.

Área	Día									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Jefatura	23,06	22,92	23,16	23,06	22,94	22,85	24,78	22,80	22,66	22,56
Investigación y desarrollo	22,13	21,91	24,31	24,19	23,81	21,51	24,24	21,53	21,53	21,45
Inspección de calidad	22,46	22,51	22,70	22,54	22,30	22,87	23,16	22,82	22,78	22,48
Pasillo	20,89	20,84	23,33	22,99	22,82	21,72	23,88	21,67	21,60	21,68
Líquidos 1	20,79	20,72	21,91	22,01	22,11	21,77	23,74	21,79	21,79	21,35
Líquidos 2	21,05	21,05	22,05	21,56	22,43	21,84	24,31	21,99	22,03	22,56
Líquidos 3	21,08	21,01	22,66	22,22	21,87	21,65	23,21	21,58	21,53	21,46
Llenado 1	20,65	20,58	22,90	22,00	22,25	21,94	23,40	21,91	21,87	21,52
Llenado 2	20,84	20,74	22,15	22,08	22,01	21,27	23,74	21,25	21,22	21,66
Llenado 3	21,22	20,86	21,77	22,46	21,22	22,34	24,07	22,25	22,03	22,05
Llenado 4	20,86	20,63	23,23	23,50	23,83	21,65	24,48	21,44	21,36	21,06
Soplado de envase	20,72	20,65	22,37	22,30	22,25	21,53	23,59	21,53	21,53	21,36
Utensilios de limpieza	20,72	20,65	22,37	22,30	22,25	21,53	23,59	21,53	21,53	21,40
Utensilios limpios	21,03	20,89	21,72	21,53	21,44	21,99	23,88	21,96	21,84	21,66
Equipo limpio	20,86	20,77	21,58	21,46	21,36	21,29	24,58	21,29	21,22	21,33
Lavado de equipo	20,94	20,91	21,60	21,65	21,70	21,77	24,26	21,77	21,75	21,05
Pre-vestidor de hombres	20,89	20,84	23,33	22,99	22,82	21,72	23,88	21,67	21,60	21,68
Vestidor de hombres	21,48	21,46	21,91	21,89	21,87	24,73	23,30	24,51	24,31	24,65
Pre-vestidor de mujeres	21,89	21,72	22,01	21,99	21,96	24,11	22,92	24,04	23,90	24,10
Vestidor de mujeres	21,13	20,95	21,67	21,72	21,75	23,26	22,82	23,17	23,09	23,04

Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

Apéndice 12. Datos de humedad relativa del aire de PLNE durante la  
PQ

Área	Humedad relativa (%)									
	Día									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jefatura	48,3	48,2	48,4	45,9	46,7	47,3	47,1	47,4	47,5	40,8
Investigación y desarrollo	49,1	47,3	47,0	46,5	46,6	46,8	53,7	53,3	53,2	41,4
Inspección de calidad	50,0	49,5	49,2	46,9	47,0	47,2	49,0	49,4	50,0	40,6
Pasillo	55,1	55,4	55,3	49,0	49,0	49,2	58,1	57,8	57,5	42,5
Líquidos 1	53,9	54,1	54,3	52,1	51,5	51,0	52,6	52,7	52,9	51,0
Líquidos 2	49,7	50,3	50,9	51,5	52,0	52,5	57,7	58,1	58,5	57,2
Líquidos 3	51,7	51,5	51,7	52,1	52,7	53,7	55,0	55,0	55,2	42,7
Llenado 1	51,3	51,7	52,1	52,6	52,2	51,8	58,0	58,5	58,2	46,7
Llenado 2	52,8	53,0	53,1	50,7	50,7	50,8	58,1	58,7	59,4	45,9
Llenado 3	44,5	46,0	47,4	48,2	49,2	50,3	50,4	50,9	52,1	45,0
Llenado 4	52,2	52,1	52,7	50,2	49,9	49,6	60,8	59,1	58,1	47,8
Soplado de envase	45,6	45,7	42,3	42,9	48,2	41,6	41,9	46,0	43,7	50,0
Utensilios de limpieza	52,4	52,6	52,9	50,9	50,9	51,1	52,8	52,9	53,5	48,1
Utensilios limpios	48,1	48,4	48,9	53,6	54,0	54,0	53,0	52,9	53,0	46,7
Equipo limpio	48,8	48,4	49,5	53,7	54,1	54,3	52,6	52,6	52,8	50,0
Lavado de equipo	49,3	49,6	50,0	53,5	53,4	53,3	53,1	53,2	53,4	46,9
Pre-vestidor de hombres	51,3	54,2	53,8	57,0	57,4	57,5	54,1	53,7	54,1	51,2
Vestidor de hombres	53,8	53,8	53,9	41,1	41,8	42,8	54,0	54,1	47,5	46,9
Pre-vestidor de mujeres	51,3	52,1	52,7	46,3	47,8	49,2	57,3	55,6	54,6	47,3
Vestidor de mujeres	53,1	53,1	53,2	50,4	50,9	51,2	52,0	52,1	52,1	46,8

Continuación del apéndice 12.

Área	Día									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Jefatura	40,9	41,4	52,7	52,9	53,3	52,0	47,9	47,6	46,8	46,5
Investigación y desarrollo	41,9	42,4	53,6	53,7	53,5	53,5	53,1	52,6	52,5	53,2
Inspección de calidad	39,7	40,4	59,1	59,2	59,3	52,1	48,9	48,7	46,9	46,8
Pasillo	43,1	43,3	56,7	56,7	56,7	51,7	51,3	51,5	50,9	50,4
Líquidos 1	50,9	50,5	54,1	54,1	54,1	47,5	48,6	50,2	47,6	45,9
Líquidos 2	56,9	57,4	57,2	56,7	56,6	50,0	49,5	49,2	49,6	48,7
Líquidos 3	43,5	44,5	55,8	56,0	56,3	51,6	50,6	51,2	54,0	52,4
Llenado 1	46,7	46,7	54,3	54,3	54,3	46,5	49,5	44,6	44,5	44,7
Llenado 2	45,8	45,9	56,0	56,0	56,0	50,2	51,2	50,6	50,4	50,1
Llenado 3	44,7	44,9	53,4	53,6	53,9	51,0	51,2	49,7	47,6	51,5
Llenado 4	46,7	45,2	54,9	54,8	54,9	52,1	52,4	54,2	52,5	52,3
Soplado de envase	50,2	49,6	42,6	43,1	43,5	46,2	44,0	44,6	42,3	41,3
Utensilios de limpieza	47,4	47,1	56,6	56,6	56,6	46,3	43,5	47,6	48,3	42,6
Utensilios limpios	47,0	47,5	57,9	58,1	57,9	54,4	53,4	53,1	52,0	51,7
Equipo limpio	50,6	51,1	56,2	56,1	56,0	49,2	48,6	42,5	43,0	43,1
Lavado de equipo	47,0	47,6	56,9	56,6	56,5	46,8	48,9	48,0	49,1	49,0
Pre-vestidor de hombres	51,4	51,4	48,6	49,1	49,5	54,8	55,2	54,6	53,4	52,5
Vestidor de hombres	46,4	46,3	46,5	45,8	45,4	55,0	56,1	52,3	52,4	52,9
Pre-vestidor de mujeres	46,9	46,6	50,5	48,4	47,1	56,7	51,2	49,6	48,5	45,9
Vestidor de mujeres	46,7	46,7	47,1	47,2	47,0	54,6	52,3	52,4	49,6	48,7

Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

Apéndice 13. **Datos del conteo de partículas de 0,5 µm en el del aire de PLNE durante la PQ**

Área	Partículas no viables (partículas/m <sup>3</sup> )				
	Día				
	1	2	3	4	5
Jefatura	1 500 000	790 000	806 000	755 000	683 000
Investigación y desarrollo	1 060 000	738 000	698 000	658 000	622 000
Inspección de calidad	1 111 000	680 000	707 000	792 000	806 000
Pasillo	1 390 000	794 000	1 230 000	796 000	700000
Líquidos 1	842 000	640 000	683 000	768 000	493 000
Líquidos 2	1 020 000	763 000	761 000	719 000	492 000
Líquidos 3	875 000	736 000	722 000	739 000	535 000
Llenado 1	835 000	753 000	710 000	749 000	573 000
Llenado 2	912 000	756 000	742 000	729 000	486 000
Llenado 3	902 000	768 000	748 000	741 000	517 000
Llenado 4	1 070 000	771 000	768 000	809 000	619 000
Soplado de envase	908 000	847 000	849 000	842 000	698 000
Utensilios de limpieza	844 000	649 000	720 000	706 000	400 000
Utensilios limpios	1 280 000	874 000	940 000	950 000	1 070 000
Equipo limpio	911 000	710 000	758 000	765 000	591 000
Lavado de equipo	890 000	737 000	725 000	738 000	585 000
Pre-vestidor de hombres	932 000	833 000	772 000	800 000	471 000
Vestidor de hombres	849 000	1 540 000	1 670 000	1 560 000	989 000
Pre-vestidor de mujeres	928 000	1 310 000	1 340 000	1 300 000	896 000
Vestidor de mujeres	885 000	1 480 000	1 410 000	1 290 000	974 000

Continuación del apéndice 13.

Área	Día				
	6	7	8	9	10
Jefatura	772 000	976 000	1 390 000	1 350 000	1 580 000
Investigación y desarrollo	627 000	624 000	1 400 000	1 390 000	627 000
Inspección de calidad	582 000	630 000	1 180 000	1 160 000	1 180 000
Pasillo	792 000	828 000	1 100 000	1 260 000	1 240 000
Líquidos 1	540 000	522 000	1 160 000	1 720 000	1 240 000
Líquidos 2	534 000	518 000	1 680 000	1 540 000	1 280 000
Líquidos 3	523 000	533 000	1 240 000	1 270 000	1 340 000
Llenado 1	589 000	556 000	1 340 000	1 280 000	1 190 000
Llenado 2	548 000	1 420 000	1 170 000	1 110 000	1 160 000
Llenado 3	536 000	519 000	1 350 000	1 280 000	1 250 000
Llenado 4	611 000	645 000	1 890 000	1 870 000	1 790 000
Soplado de envase	692 000	688 000	995 000	996 000	904 000
Utensilios de limpieza	476 000	492 000	2 020 000	1 720 000	1 820 000
Utensilios limpios	1 210 000	1 250 000	1 340 000	1 290 000	1 250 000
Equipo limpio	593 000	587 000	1 100 000	1 080 000	1 060 000
Lavado de equipo	635 000	601 000	885 000	878 000	876 000
Pre-vestidor de hombres	506 000	552 000	1 320 000	1 430 000	1 280 000
Vestidor de hombres	959 000	948 000	1 050 000	1 200 000	1 110 000
Pre-vestidor de mujeres	865 000	848 000	998 000	1 100 000	1 130 000
Vestidor de mujeres	935 000	947 000	978 000	1 050 000	1 020 000

Continuación del apéndice 13.

Área	Día				
	11	12	13	14	15
Jefatura	956 000	1 450 000	1 420 000	1 120 000	986 000
Investigación y desarrollo	86 000	754 000	632 000	682 000	624 000
Inspección de calidad	976 000	1 480 000	1 350 000	1 200 000	998 000
Pasillo	956 000	887 000	865 000	749 000	745 000
Líquidos 1	1 100 000	989 000	975 000	966 000	754 000
Líquidos 2	945 000	921 000	856 000	821 000	749 000
Líquidos 3	963 000	925 000	910 000	795 000	740 000
Llenado 1	908 000	905 000	898 000	889 000	859 000
Llenado 2	913 000	911 000	901 000	898 000	878 000
Llenado 3	911 000	909 000	887 000	896 000	859 000
Llenado 4	903 000	905 000	859 000	845 000	865 000
Soplado de envase	887 000	875 000	869 000	866 000	859 000
Utensilios de limpieza	1 350 000	1 150 000	998 000	1 010 000	1 120 000
Utensilios limpios	998 000	986 000	982 000	975 000	971 000
Equipo limpio	956 000	932 000	904 000	874 000	826 000
Lavado de equipo	786 000	758 000	752 000	748 000	742 000
Pre-vestidor de hombres	989 000	988 000	979 000	956 000	948 000
Vestidor de hombres	958 000	987 000	897 000	988 000	847 000
Pre-vestidor de mujeres	996 000	978 000	985 000	968 000	948 000
Vestidor de mujeres	948 000	942 000	931 000	925 000	954 000

Continuación del apéndice 13.

Área	Día				
	16	17	18	19	20
Jefatura	972 000	974 000	993 000	1 050 000	1 250 000
Investigación y desarrollo	691 000	632 000	684 000	659 000	754 000
Inspección de calidad	972 000	1 020 000	998 000	1 100 000	1 280 000
Pasillo	691 000	632 000	684 000	659 000	754 000
Líquidos 1	698 000	699 000	726 000	721 000	741 000
Líquidos 2	712 000	632 000	702 000	750 000	780 000
Líquidos 3	750 000	740 000	715 000	716 000	725 000
Llenado 1	765 000	722 000	755 000	745 000	709 000
Llenado 2	856 000	887 000	890 000	887 000	885 000
Llenado 3	873 000	886 000	903 000	901 000	898 000
Llenado 4	857 000	874 000	886 000	897 000	891 000
Soplado de envase	847 000	835 000	833 000	839 000	842 000
Utensilios de limpieza	855 000	845 000	868 000	859 000	871 000
Utensilios limpios	858 000	870 000	862 000	864 000	874 000
Equipo limpio	968 000	975 000	978 000	982 000	980 000
Lavado de equipo	798 000	788 000	774 000	798 000	793 000
Pre-vestidor de hombres	734 000	739 000	769 000	778 000	785 000
Vestidor de hombres	985 000	974 000	978 000	969 000	965 000
Pre-vestidor de mujeres	846 000	965 000	960 000	958 000	953 000
Vestidor de mujeres	958 000	939 000	990 000	986 000	981 000

Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

Apéndice 14. **Datos del conteo de partículas de 5,0 µm en el del aire de PLNE durante la PQ**

Área	Partículas no viables (partículas/m <sup>3</sup> )				
	Día				
	1	2	3	4	5
Jefatura	8 500	1 300	2 700	900	2 400
Investigación y desarrollo	7 900	8 480	4 940	6 000	7 420
Inspección de calidad	2 200	3 180	1 410	1 060	7 420
Pasillo	2 900	2 830	1 700	2 470	1 200
Líquidos 1	7 420	1 560	4 590	9 200	1 060
Líquidos 2	1 200	1 410	1 360	2 590	2 470
Líquidos 3	4 590	1 060	3 530	3 530	2 120
Llenado 1	3 180	353	2 470	3 000	1 060
Llenado 2	1 900	1 060	2 120	3 100	1 410
Llenado 3	2 470	706	2 120	2 470	1 060
Llenado 4	4 800	1 060	4 590	2 830	5 300
Soplado de envase	1 600	1 400	5 020	1 900	1 400
Utensilios de limpieza	7 000	2 470	3 180	3 530	1 060
Utensilios limpios	2 800	4 590	2 120	4 590	1 300
Equipo limpio	1 900	2 830	2 480	3 000	3 650
Lavado de equipo	2 180	706	4 590	5 650	4 940
Pre-vestidor de hombres	1 700	1 500	3 560	3 880	2 480
Vestidor de hombres	3 710	1 900	2 000	1 300	2 600
Pre-vestidor de mujeres	1 900	2 790	1 500	1 800	3 930
Vestidor de mujeres	2 710	1 070	2 050	3 680	3 000

Continuación del apéndice 14.

Área	Día				
	6	7	8	9	10
Jefatura	1 200	6 700	13 000	20 100	20 500
Investigación y desarrollo.	11 300	16 200	18 480	15 500	5 650
Inspección de calidad	3 180	9 530	9 180	15 500	11 300
Pasillo	12 400	17 000	14 800	13 900	13 200
Líquidos 1	1 590	8 480	12 800	8 830	6 440
Líquidos 2	4 590	4 940	6 600	8 440	13 700
Líquidos 3	2 470	4 240	7 200	5 970	11 100
Llenado 1	2 470	5 850	12 500	12 000	10 800
Llenado 2	4 940	10 500	9 570	7 720	11 100
Llenado 3	1 770	10 410	13 600	9 800	9 580
Llenado 4	3 530	7 060	15 200	14 220	11 100
Soplado de envase	2 140	12 500	13 100	9 720	9 170
Utensilios de limpieza	4 940	10 060	11 600	14 500	15 750
Utensilios limpios	8 500	11 200	17 460	12 200	11 300
Equipo limpio	2 470	4 940	6 600	13 800	11 800
Lavado de equipo	5 300	7 060	11 800	14 280	13 900
Pre-vestidor de hombres	4 240	3 530	7 400	11 500	9 900
Vestidor de hombres	2 100	9 270	11 620	7 970	11 360
Pre-vestidor de mujeres	4 820	14 200	11 300	17 500	5 850
Vestidor de mujeres	7 000	12 400	13 350	10 100	7 140

Continuación del apéndice 14.

Área	Día				
	11	12	13	14	15
Jefatura	7 800	5 000	5 700	5 700	5 800
Investigación y desarrollo	13 100	7 000	4 700	8 300	5 400
Inspección de calidad	17 600	15 600	14 400	4 700	3 400
Pasillo	9 100	1 900	1 100	1 200	1 400
Líquidos 1	3 500	2 630	2 780	1 900	2 730
Líquidos 2	5 700	5 000	1 400	2 200	1 400
Líquidos 3	4 840	5 000	4 900	5 900	1 100
Llenado 1	9 760	4 700	3 700	1 000	1 500
Llenado 2	14 100	7 600	2 170	4 340	1 100
Llenado 3	12 600	8 370	1 400	1 500	1 400
Llenado 4	2 730	2 420	5 390	2 520	2 400
Soplado de envase	2 050	3 770	3 200	1 900	2 470
Utensilios de limpieza	14 110	1 600	2 040	6 300	4 300
Utensilios limpios	8 700	7 400	9 200	8 520	9 800
Equipo limpio	15 100	8 700	2 300	1 630	2 170
Lavado de equipo	18 500	4 070	1 710	1 200	1 200
Pre-vestidor de hombres	6 400	8 700	5 960	1 600	1 800
Vestidor de hombres	4 200	2 380	2 000	1 400	1 700
Pre-vestidor de mujeres	5 700	1 700	3 270	1 500	1 730
Vestidor de mujeres	4 840	1 100	4 240	3 100	3 410

Continuación del apéndice 14.

Área	Día				
	16	17	18	19	20
Jefatura	6 100	600	7 100	6 900	7 300
Investigación y desarrollo	4 200	5 900	4 600	8 600	5 700
Inspección de calidad	6 800	5 900	8 500	4 000	3 800
Pasillo	1 000	1 400	1 600	1 200	1 097
Líquidos 1	3 620	1 180	2 150	1 730	1 300
Líquidos 2	1 200	3 330	2 300	3 620	1 200
Líquidos 3	1 400	930	4 880	1 000	2 600
Llenado 1	2 320	1 510	3 300	2 700	1 800
Llenado 2	1 190	1 010	2 220	1 700	1 700
Llenado 3	1 740	1 400	1 200	3 550	3 610
Llenado 4	3 240	2 920	3 100	1 200	2 520
Soplado de envase	3 930	1 600	1 400	1 800	2 510
Utensilios de limpieza	1 400	2 100	1 970	2 370	1 500
Utensilios limpios	4 400	1 200	4 110	13 300	1 900
Equipo limpio	1 700	5 610	5 700	1 430	1 500
Lavado de equipo	1 700	1 300	2 270	2 000	2 460
Pre-vestidor de hombres	4 250	1 700	1 200	2 390	1 300
Vestidor de hombres	2 200	2 550	2 230	1 300	2 900
Pre-vestidor de mujeres	2 070	1 300	1 000	820	2 810
Vestidor de mujeres	1 900	2 390	1 500	3 920	2 050

Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

Apéndice 15. **Datos del recuento de aerobios en el aire de PLNE durante la PQ**

Área	Carga microbiológica (UFC/placa)									
	Día									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jefatura	11	10	3	25	15	16	24	14	30	30
Investigación y desarrollo	2	3	4	4	19	19	20	6	18	16
Inspección de calidad	0	13	8	8	4	30	23	21	21	24
Pasillo	20	52	23	15	24	19	30	23	17	31
Líquidos 1	1	0	0	21	6	8	46	27	29	28
Líquidos 2	4	17	2	0	20	13	38	0	0	43
Líquidos 3	2	8	45	2	2	48	27	31	34	20
Llenado 1	3	0	1	13	11	15	49	50	25	4
Llenado 2	4	72	16	4	12	12	31	39	35	35
Llenado 3	1	0	0	0	48	15	12	5	0	0
Llenado 4	0	22	2	0	45	19	50	20	4	0
Soplado de envase	4	8	11	11	0	9	7	15	15	20
Utensilios de limpieza	0	36	5	13	6	8	24	20	17	4
Utensilios limpios	6	3	4	4	5	5	21	5	29	25
Equipo limpio	7	8	11	5	4	3	7	7	6	7
Lavado de equipo	7	31	16	17	31	39	35	28	41	32
Pre-vestidor de hombres	32	70	95	90	61	47	57	55	69	29
Vestidor de hombres	24	51	61	73	64	32	78	77	41	14
Pre-vestidor de mujeres	28	32	54	11	18	33	32	9	33	34
Vestidor de mujeres	21	36	13	3	27	4	20	27	25	44

Continuación del apéndice 15.

Área	Día									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Jefatura	22	13	32	16	13	27	4	25	23	32
Investigación y desarrollo	25	17	7	21	21	15	7	16	31	9
Inspección de calidad	30	8	32	4	30	26	30	6	15	9
Pasillo	22	10	16	15	11	28	17	4	7	3
Líquidos 1	18	25	31	30	44	37	30	39	46	6
Líquidos 2	26	7	34	17	22	37	22	16	29	27
Líquidos 3	47	27	0	28	9	9	2	39	41	46
Llenado 1	41	45	46	17	0	32	38	2	34	48
Llenado 2	42	34	5	31	29	43	39	35	24	39
Llenado 3	0	3	2	5	1	46	11	3	2	0
Llenado 4	8	34	50	8	14	11	9	15	50	17
Soplado de envase	12	16	0	19	7	7	13	16	1	16
Utensilios de limpieza	23	27	13	13	24	34	10	14	27	3
Utensilios limpios	13	25	19	23	28	17	5	28	20	24
Equipo limpio	0	6	3	2	5	6	7	4	3	1
Lavado de equipo	25	42	22	37	19	34	5	16	11	23
Pre-vestidor de hombres	23	11	15	66	75	42	84	14	38	88
Vestidor de hombres	61	62	36	63	35	76	65	20	59	21
Pre-vestidor de mujeres	47	49	10	38	8	48	49	17	36	38
Vestidor de mujeres	31	44	29	23	24	32	23	7	16	29

Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

Apéndice 16. **Datos del recuento de mohos y levaduras en el aire de PLNE durante la PQ**

Área	Carga microbiológica (UFC/placa)									
	Día									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jefatura	1	1	0	1	1	1	3	0	4	1
Investigación y desarrollo	1	1	0	1	1	1	1	0	4	0
Inspección de calidad	0	0	1	4	3	4	1	0	4	1
Pasillo	0	0	7	2	0	1	3	7	2	5
Líquidos 1	0	0	0	5	2	6	1	2	0	1
Líquidos 2	1	2	0	8	1	2	1	8	4	1
Líquidos 3	0	0	9	3	6	0	7	7	3	6
Llenado 1	0	0	0	6	3	7	3	5	7	3
Llenado 2	0	1	0	7	2	7	8	2	0	4
Llenado 3	0	0	0	8	2	3	7	8	4	6
Llenado 4	2	4	2	2	2	5	2	0	4	8
Soplado de envase	2	1	1	2	2	3	2	0	0	2
Utensilios de limpieza	1	1	0	3	3	2	1	1	1	0
Utensilios limpios	0	2	0	3	2	1	1	0	2	3
Equipo limpio	0	0	0	3	2	1	0	3	3	1
Lavado de equipo	2	1	6	6	6	6	7	3	7	4
Pre-vestidor de hombres	0	1	5	9	10	9	1	6	7	8
Vestidor de hombres	0	0	0	0	5	4	9	4	4	2
Pre-vestidor de mujeres.	0	0	9	2	8	1	1	1	9	1
Vestidor de mujeres	1	1	0	3	2	6	8	2	10	5

Continuación del apéndice 16.

Área	Día									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Jefatura	3	4	0	0	3	2	2	0	1	1
Investigación y desarrollo	2	2	4	3	4	0	3	2	2	4
Inspección de calidad	3	4	2	1	1	0	1	2	3	0
Pasillo	2	3	0	4	4	0	2	5	2	2
Líquidos 1	4	5	0	8	6	5	2	0	4	5
Líquidos 2	4	6	2	3	2	8	8	7	4	8
Líquidos 3	0	1	6	6	8	2	8	3	6	5
Llenado 1	4	0	8	1	2	1	4	4	6	3
Llenado 2	4	0	7	8	2	6	0	0	2	8
Llenado 3	0	8	1	7	4	3	2	8	4	1
Llenado 4	4	4	2	2	8	0	5	0	8	2
Soplado de envase	4	2	0	1	3	3	1	1	2	0
Utensilios de limpieza	3	2	1	0	0	2	0	0	0	2
Utensilios limpios	0	1	3	2	1	0	2	0	3	0
Equipo limpio	1	0	1	1	2	2	3	1	3	2
Lavado de equipo	6	7	7	1	7	3	2	7	1	5
Pre-vestidor de hombres	10	7	9	0	8	5	3	9	3	10
Vestidor de hombres	4	3	9	3	3	8	0	1	1	2
Pre-vestidor de mujeres	8	5	9	9	5	9	7	2	7	0
Vestidor de mujeres	1	5	7	5	6	3	9	2	2	9

Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

Apéndice 17. Datos de presión diferencial de PLNE durante la PQ

Manómetro	Presión diferencial (Pa en áreas y "H <sub>2</sub> O en filtros)									
	Día									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pre-vestidor de mujeres vs. Ingreso	15,0	15,0	15,0	17,0	15,0	15,0	20,0	15,0	15,0	17,0
Pre-vestidor de hombres vs. Ingreso	10,0	10,0	10,0	9,0	9,0	8,0	7,0	9,0	10,0	8,0
Equipo limpio vs. Pasillo	6,0	7,0	5,0	7,0	8,0	6,0	6,0	6,0	8,0	5,0
Líquidos 1 vs. Pasillo	6,0	7,0	5,0	5,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Soplado de envase vs. Pasillo	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	6,0	6,0
Llenado 1 vs. Pasillo	5,0	5,0	5,0	6,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Llenado 2 vs. Pasillo	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	6,0	5,0	5,0
Líquidos 3 vs. Pasillo	15,0	10,0	15,0	10,0	16,0	14,0	14,0	10,0	16,0	16,0
Llenado 3 vs. Pasillo	6,0	5,0	5,0	5,0	5,0	6,0	6,0	8,0	5,0	5,0
Llenado 4 vs. Pasillo	5,0	5,0	5,0	6,0	5,0	7,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Investigación y desarrollo vs. Pasillo	14,0	12,0	12,0	12,0	18,0	12,0	12,0	12,0	18,0	16,0
Lavado de equipo vs. Pasillo	18,0	18,0	18,0	18,0	16,0	18,0	18,0	20,0	18,0	18,0
Filtro al 65 %	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,65	0,60	0,75	0,75	0,65
Filtro de bolsa al 95 %	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,65	0,65	0,65	0,65	0,60

Continuación del apéndice 17.

Manómetro	Día									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Pre-vestidor de mujeres vs. Ingreso	15,0	20,0	15,0	15,0	16,0	20,0	15,0	17,0	15,0	15,0
Pre-vestidor de hombres vs. Ingreso	10,0	10,0	10,0	11,0	13,0	10,0	10,0	9,0	10,0	9,0
Equipo limpio vs. Pasillo	5,0	6,0	7,0	6,0	5,0	7,0	6,0	6,0	7,0	7,0
Líquidos 1 vs. Pasillo	5,0	5,0	6,0	7,0	7,0	8,0	5,0	9,0	5,0	6,0
Soplado de envase vs. Pasillo	5,0	6,0	5,0	5,0	6,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Llenado 1 vs. Pasillo	5,0	5,0	6,0	6,0	6,0	6,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Llenado 2 vs. Pasillo	5,0	7,0	5,0	5,0	5,0	6,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Líquidos 3 vs. Pasillo	14,0	16,0	10,0	10,0	12,0	10,0	10,0	10,0	12,0	10,0
Llenado 3 vs. Pasillo	5,0	7,0	6,0	6,0	6,0	5,0	5,0	5,0	5,0	6,0
Llenado 4 vs. Pasillo	6,0	5,0	5,0	5,0	5,0	6,0	5,0	5,0	6,0	6,0
Investigación y desarrollo vs. Pasillo	12,0	12,0	12,0	10,0	12,0	12,0	12,0	16,0	12,0	12,0
Lavado de equipo vs. Pasillo	16,0	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0	16,0	18,0	18,0	18,0
Filtro al 65 %	0,60	0,75	0,75	0,65	0,75	0,75	0,75	0,60	0,65	0,75
Filtro de bolsa al 95 %	0,60	0,65	0,75	0,65	0,60	0,60	0,60	0,60	0,75	0,60

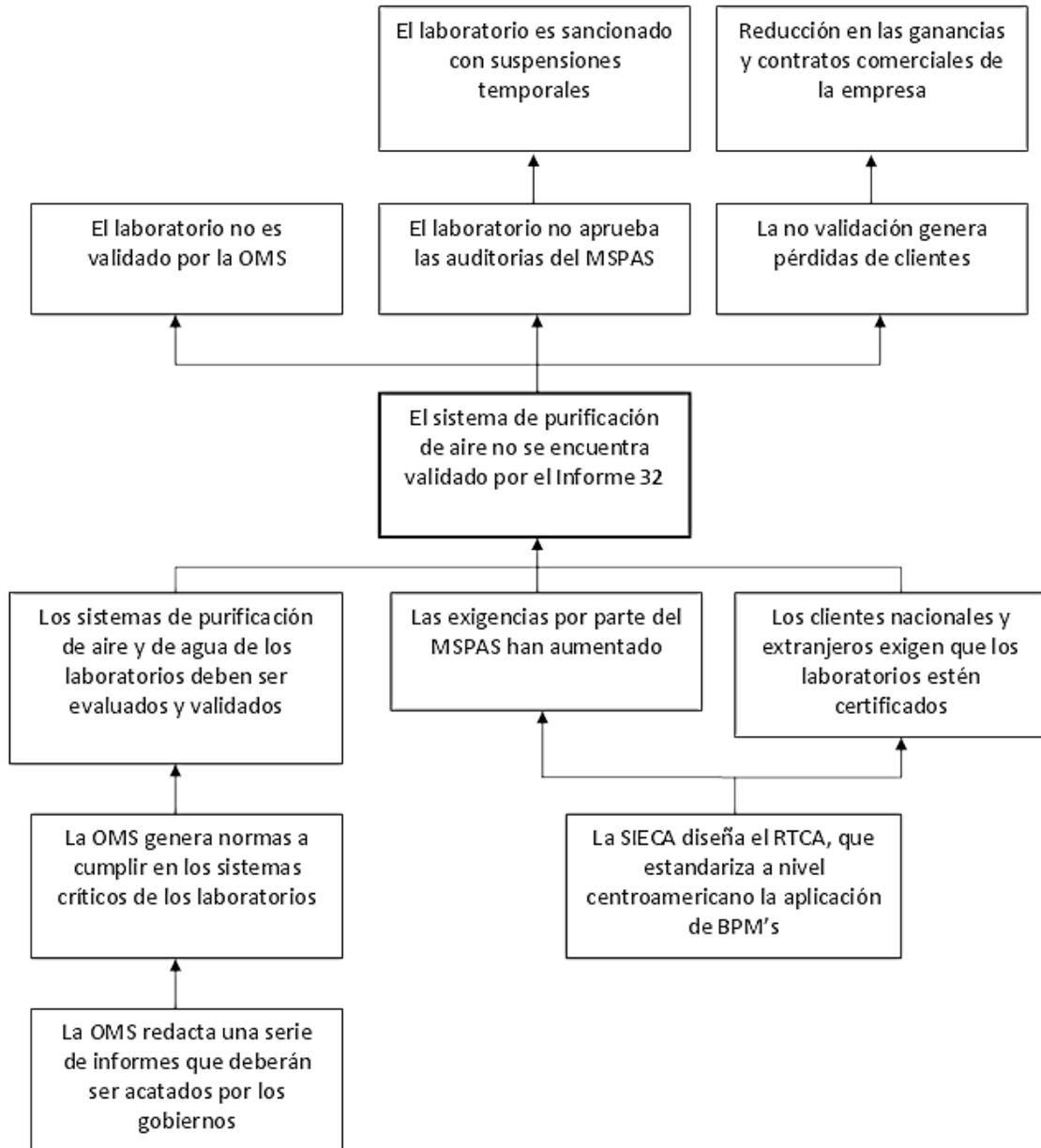
Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

Apéndice 18. **Datos de los análisis de capacidad del sistema**

Áreas	Aspecto	$\bar{X}$	$\sigma$	Cp real
PLE	Temperatura	21,22 °C	2,036	0,57
	Humedad relativa	42,78 %	3,975	1,07
	Partículas de 0,5 $\mu\text{m}$ en aire clase ISO-7	9 413 /m <sup>3</sup>	5 869	10,0
	Partículas de 0,5 $\mu\text{m}$ en aire clase ISO-6	1 950 /m <sup>3</sup>	740,4	0,79
	Partículas de 5,0 $\mu\text{m}$ en aire clase ISO-7	1 152 /m <sup>3</sup>	545,9	0,89
	Partículas de 5,0 $\mu\text{m}$ en aire clase ISO-6	11 /m <sup>3</sup>	4,981	0,97
	Carga microbiológica	1 UFC/placa	0,616	1,36
	Presión diferencial en áreas	0,074 "H <sub>2</sub> O	0,019	6,27
PLNE	Temperatura	21,98 °C	0,978	1,19
	Humedad relativa	50,65 %	4,291	1,36
	Partículas de 0,5 $\mu\text{m}$ en aire clase ISO-8	923 898 /m <sup>3</sup>	2,574E+5	2,28
	Partículas de 5,0 $\mu\text{m}$ en aire clase ISO-8	5 122 /m <sup>3</sup>	4,338E+3	1,11
	Carga microbiológica	13 UFC/placa	1,626E+4	1,02
	Presión diferencial en áreas	9,0 Pa	4,662	1,61

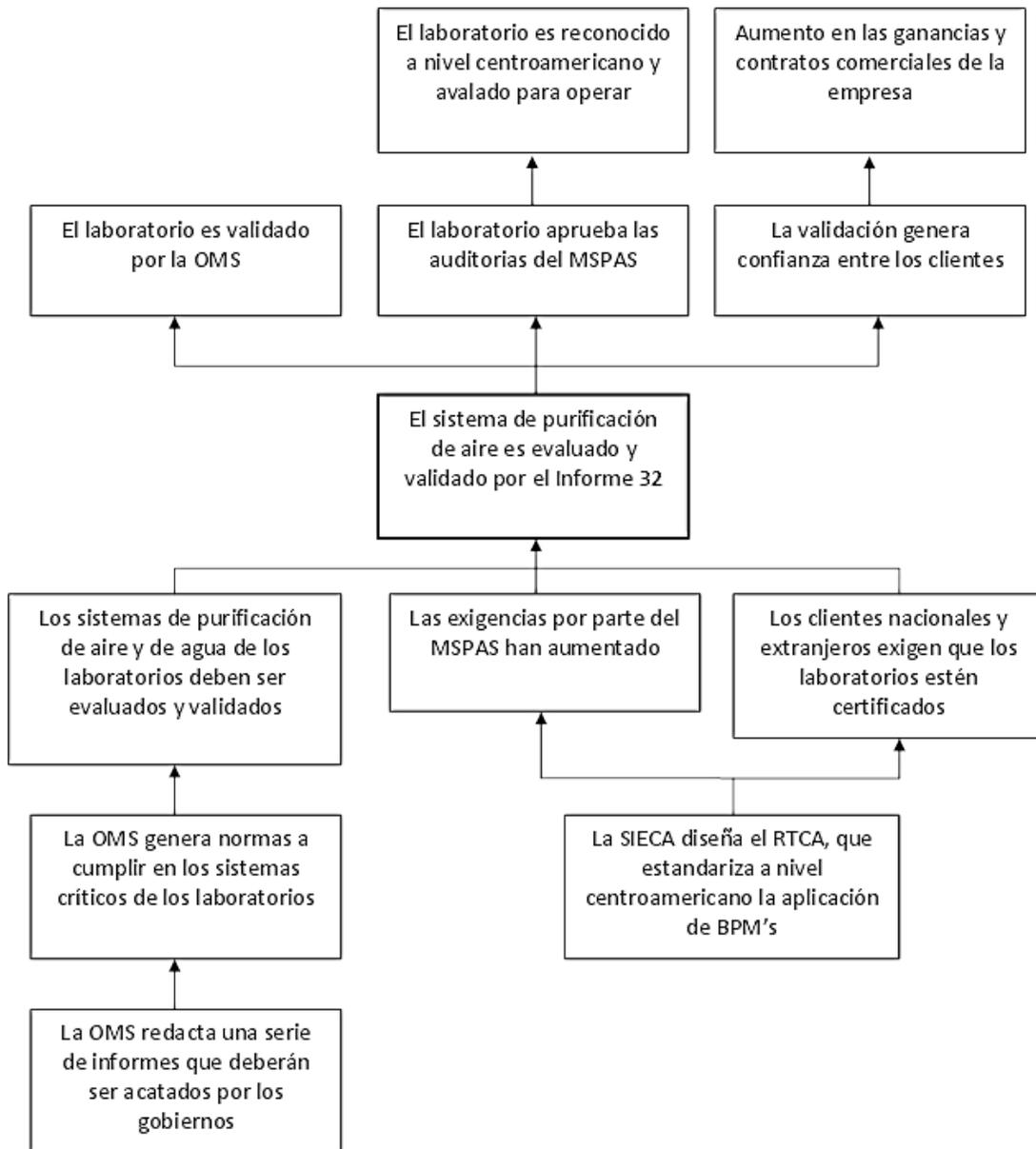
Fuente: elaboración propia, con datos obtenidos experimentalmente.

## Apéndice 19. Árbol del problema



Fuente: elaboración propia.

## Apéndice 20. Árbol de la solución



Fuente: elaboración propia.

## ANEXO

### Anexo 1. Requisitos académicos

Pensum	Área	Curso (código)	Tema específico
Ingeniería Química	Especialización	Diseño de Plantas (486).	Distribución de equipos en plantas industriales.
		Operaciones y Procesos en la Industria Farmacéutica (482).	BPM en la industria farmacéutica.
		Microbiología (440)	Técnicas para el análisis microbiológico.
		Calidad del Aire (196).	Condiciones y especificaciones del aire purificado.
		Procesos Químicos Industriales (434).	Herramientas de control de procesos.
	Operaciones Unitarias.	Operaciones Unitarias Complementarias IQ-6 (429).	Separaciones gas-sólido.
	Ciencias Básicas y Complementarias.	Estadística 2 (734)	Métodos de análisis estadísticos.

Fuente: elaboración propia, según pensum vigente de Ingeniería Química de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

