

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

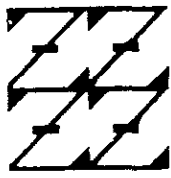
VALIDACION DEL SISTEMA DE AIRE
DE UN AREA ESTERIL

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :
RICARDO SANDOVAL DIAZ

U N A M
FES
ZARAGOZA



LO NUMERO 6 DE
DE NUESTRA REFLEXION

MEXICO, D.F.,

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SITIO EN EL QUE SE DESARROLLO LA TESIS:
LABORATORIOS BIOCLON S.A. DE C.V.

ASESOR:

Q. F. B. ALEJANDRO ALCANTARA PINEDA

J U R A D O

PRESIDENTE: *M EN C. LOURDES A. CASTILLO GRANADA*

VOCAL: *Q.F.B ALEJANDRO ALCANTARA PINEDA*

SECRETARIO: *M. En C. PATRICIA PARRA CERVANTES*

SUPLENTE: *Q.F.B. MA ANGELICA PEREZ MORA*

SUPLENTE: *Q.F.B. ROSA MARIA CRUZ HERNANDEZ*

**GRACIAS A DIOS POR HABERME
PERMITIDO LLEGAR A ESTE
MOMENTO TAN IMPORTANTE
EN MI VIDA**

DEDICO MI TESIS A MIS PADRES.

CONCEPCION Y RAUL AGRADESCO DE
TODO CORAZON POR HABERME GUIADO
POR EL CAMINO DEL CONOCIMIENTO Y
DEPOSITAR TODA SU CONFIANZA EN MI
ALENTANDOME A SEGUIR ADELANTE.

A MIS HERMANOS.

GRACIAS POR TODA SU COMPRESION Y
APOYO Y TODOS AQUELLOS MOMENTOS
QUE PASAMOS JUNTOS.

MARIO

SUSANA

MARTIN

BEATRIZ

RAUL

DESEANDO QUE SEA UN ESTIMULO EN SU ÉXITO PERSONAL

A MI ESPOSA. ROSALBA
QUIEN CON SU AMOR, PACIENCIA Y APOYO
HA SIDO UN ESTIMULO MUY IMPORTANTE
PARA LA TERMINACION DE ESTA TESIS
MIL GRACIAS. TE QUIERO

A MI HIJITA DIANA ABIGAIL.
ESTE TRABAJO ES EL ESFUERZO DE MI VIDA
COMO ESTUDIANTE Y PROFESIONISTA, LO
DEDICO MUY ESPECIALMENTE A MI HIJA
DIANITA QUE HA SIDO PARA MI COMO
UNA BENDICION DE DIOS, ESPERANDO
QUE EN EL FUTURO SEA PARA ELLA
UN ESTIMULO PARA SEGUIR
ADELANTE.

A TODA MI FAMILIA.
EN ESPECIAL A MI ABUELITA SOCORRITO
Y A MI TIO SERGIO QUE DE UNA U OTRA
MANERA ME HAN AYUDADO CON SUS CONSEJOS

DEDICO ESTA TESIS A TODAS AQUELLAS PERSONAS
QUE COMPARTIERON CONMIGO MOMENTOS DIFICILES
Y ALEGRES GRACIAS.

A LA SRA. MARIA LUISA , SR. MIGUEL
ANGEL, SRA. MARCELA E HIJOS,
MIL GRACIAS POR SU APOYO
INCONDICIONAL.

AL Q.F.B ALEJANDRO ALCANTARA PINEDA
M. EN C. LOURDES SANTANA CASTILLO
QUIENES ME APOYARON INCONDICIONALMENTE
EN LA REALIZACION DE LA TESIS.

TABLA DE CONTENIDO

GLOSARIO	1
INTRODUCCION.....	3
1.0 ANTECEDENTES.....	5
1.1 Zonas dentro de los cuartos limpios.....	7
1.2 Constituyentes primordiales de la validación.....	8
1.3 Parámetros a considerar en la validación del sistema de aire.....	8
1.3.1 Eficiencia del filtro.....	8
1.3.2 Métodos para la evaluación del sistema de filtración.....	9
1.3.3 Controles para el sistema de aire.....	10
2.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
3.0 OBJETIVOS.....	12
4.0 HIPOTESIS	13
5.0 METODOLOGIA (MATERIAL Y EQUIPO).....	14
5.1 Velocidad de inyección	15
5.2 Temperatura.....	15
5.3 Velocidad de captura.....	16
5.4 Cambios de aire por hora.....	17
5.5 Porcentaje de retornos de aire por hora... ..	18
5.6 Biocarga viable de bacterias y hongos por sitio.....	19
5.7 Biocarga viable de bacterias y hongos en filtros de inyección	20
5.8 Calculo de Biocarga viable de bacterias y hongos en filtros de inyección.....	21

6.0 RESULTADOS Y ANALISIS.....	23
6.1 Velocidad de inyección.....	23
6.2 Temperatura.....	26
6.3 Velocidad de captura.....	29
6.4 Cambios de aire por hora.....	32
6.5 Porcentaje de retornos de aire por hora.....	35
6.6 Biocarga viable de bacterias y hongos por sitio.....	38
6.7 Biocarga viable de bacterias y hongos en filtros de inyección.....	43
7.0 CONCLUSIONES.....	44
8.0 BIBLIOGRAFIA.....	46
9.0 ANEXO I CALIFICACION DEL SISTEMA DE AIRE DEL AREA ESTERIL.....	49
10.0 ANEXO II CALCULOS.....	62
11.0 ANEXO III GRAFICAS.....	81

GLOSARIO

1. Validación. Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.⁷

2. Validación de procesos. Es la recopilación de evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad de que el proceso permitirá fabricar consistentemente un producto que cumpla las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos.^{4,7}

3. Calificación de las instalaciones. Reafirmación de la confianza en que el equipo de procesamiento y los sistemas auxiliares son capaces de operar sistemáticamente dentro de los límites y tolerancias establecidas.⁷

4. Calificación del rendimiento de procesos. Reafirmación de la confianza en que el proceso es efectivo y reproducible.⁷

5. Calificación operacional. Verificación de que el equipo se puede operar satisfactoriamente sobre toda la gama de presiones, tiempos y otros parámetros.^{5,11}

6. Validación prospectiva. Validación realizada antes de la distribución ya sea de un nuevo producto fabricado conforme a un proceso revisado de manufactura, donde las revisiones pueden afectar las características del producto.¹⁴

7. Validación retrospectiva. Validación de un proceso para un producto que ya se está distribuyendo en base a la producción acumulada, en las pruebas y en los datos de control obtenidos.^{7,12}

8. Protocolo de validación. Plan escrito donde se especifica la manera de conducir la validación, incluyendo parámetros de prueba, características del producto, equipo de producción y puntos de decisión acerca de lo que se entiende por resultados aceptables.^{3,12}

9. Partículas viables. Cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas, puede reproducirse.¹⁴

10. Biocarga. Concentración UFC presentes en un elemento determinado.¹⁴

11. Área aséptica. Zona comprendida dentro de un área limpia, diseñada y construida para minimizar la contaminación por partículas viables y no viables, manteniéndola dentro de límites preestablecidos.⁷

12. Consistente. Qué se encuentra dentro de las especificaciones.²¹

13. Tendencia. Comportamiento que presentan los valores.²¹

INTRODUCCIÓN

La salud es un factor de suma importancia para el bienestar y desarrollo social de la comunidad por lo que los productos estériles deben ser elaborados con un cuidado y atenciones especiales con el objeto de eliminar la contaminación microbiana y por partículas. Reconociendo que gran parte del éxito en este objetivo depende de la actitud, habilidad y entrenamiento del personal que realiza el trabajo en el área estéril (aséptica), el método de manufactura y las condiciones de trabajo, y sobre todo los sistemas que se ven involucrados (sistema de aire, sistema de agua, etc.) y que están presentes influyendo en gran medida en la calidad de los productos estériles.

Estos productos se preparan bajo condiciones cuidadosamente controladas, para eso en este trabajo nos enfocaremos únicamente al *sistema de aire* utilizado en el área estéril (aséptica) y se realizará la validación del sistema de aire de las subáreas de llenado, engargolado, vestidor y desvestidor de esta área. La calidad del aire suministrado deberá pasar a través de filtros de la eficiencia adecuada (HEPA) para retener microorganismos y mantener una presión positiva con respecto a las áreas vecinas.

Es vital que la contaminación microbiana de esta área estéril se mantenga dentro de los niveles aceptables según las normas oficiales (FED.STD.S09E, ISO 14644-1, NOM-059-SSA1-1993). Para lo cual se evaluarán los siguientes parámetros:

- 1) Velocidad de inyección
- 2) Temperatura
- 3) Velocidad de captura
- 4) Cambios de aire por hora
- 5) Porcentaje de retornos de aire
- 6) Biocarga viable de bacterias y hongos por sitio.
- 7) Biocarga viable de bacterias y hongos por filtro de inyección.

A través de pruebas estadísticas y criterios de aceptación (ver anexo II pagina 62) se determinó que los resultados obtenidos demuestran que el sistema de aire suministrado en el área es consistente y con la calidad requerida por lo que se puede seguir empleando satisfactoriamente.

1. ANTECEDENTES.

A principios de 1970 la detección de contaminantes bacterianos en algunas unidades de soluciones parenterales, sometidas a un control de proceso de esterilización debidamente completado y por otra parte la falta de homogeneidad del contenido, observada en cierto número de comprimidos evidenció que no bastaba con demostrar la idoneidad del lote por el análisis representativo de la muestra final, sino que había que asegurar la calidad durante el proceso.¹

En 1974, la FDA expresó su gran preocupación sobre la necesidad de impartir calidad a un producto mediante el diseño y no mediante las pruebas. En una declaración, un funcionario de la FDA afirmó que los elementos básicos para fabricar un producto farmacéutico de calidad son, en orden de importancia ^{1,2} :

1. Validación
2. Control del producto en proceso
3. Prueba del producto final

Cuando se habla de validación es frecuente emplear los términos validación y calificación; calificar es dotar de cualidades o características a técnicas, maquinaria, aparatos, materiales, etc.. en tanto que validar es comprobar y certificar que un método, sistema o proceso cumple con aquello para lo que está calificado ¹ Durante la validación, algunos parámetros son generalmente identificados como indicativos de la ejecución del proceso lo cual también típicamente permite hacer evaluaciones de las interacciones de esos parámetros en lugar de tener que vigilar cada una de las fases de un proceso. En esta forma, con base en los datos recolectados puede ser posible medir solamente algunos parámetros y correlacionarlos entre sí con el fin de determinar si el proceso está o no bajo control ³

Mediante la calificación de instalaciones se comprueba que el mantenimiento de todos los parámetros importantes en diferentes fases de la producción y lotes. Los pasos significativos del proceso podrían incluir la esterilización de soluciones, equipo de llenado y cierre de frascos, revisión óptica, sistema de aire.¹⁴

La importancia del aire como un portador de contaminantes ha sido determinada por diversos estudios. Por lo tanto, es necesario reconocer la necesidad de usar un sistema de aire adecuado para prevenir la contaminación por partículas viables; la ventaja de utilizar filtros de aire de alta eficiencia cambia los controles del proceso en la contaminación a niveles donde el aire no es un factor crítico.^{5,8}

Debemos saber también que mientras la velocidad del ventilador, posición de la rejilla, caída de presión del filtro, corriente del calentador y los patrones de carga se mantengan constantes la distribución de temperatura no cambia, con esto se podría verificar rutinariamente la temperatura en un punto de la cámara y la caída de filtro y todavía se tendría una garantía de que el proceso se está desarrollando en forma apropiada.³

Así mediante el uso de los filtros absolutos se desarrollaron varias técnicas, una de ellas es el sistema de flujo laminar, el cual fue desarrollado para los procesos parenterales. Este flujo está en constante movimiento en la misma dirección desplazando cualquier partícula contaminante liberada durante el proceso de manufactura y eliminándola del área crítica como lo es el área de llenado.^{5,6}

Hay que recordar que el aire es el portador de partículas viables que pueden alterar el producto en varios grados, haciéndolo inaceptable, para ello se crearon áreas denominadas áreas limpias y áreas asépticas. Estas habitaciones especialmente diseñadas y construidas estarán separadas de otras áreas, el aire que se les suministra pasará a través de filtros de la eficiencia adecuada para retener microorganismos y mantendrá una presión diferencial positiva con respecto a las áreas vecinas.

Es vital que la contaminación microbiana de las áreas limpias y asépticas se mantenga dentro de los niveles aceptables. En tales áreas se comprobará dicha contaminación con métodos tales como: Cajas petri con medios de cultivo idóneos, muestreadores de aire etc

Estas áreas se van a clasificar dependiendo de la cantidad de microorganismos presentes por cada pie cúbico de aire (ft³/aire) de acuerdo a la tabla 1, en:

CLASE	POR PIE CUBICO DE AIRE	TEMPERATURA	HUMEDAD RELATIVA
100	100	20 - 22 ° C	40 - 50
1 000	1 000	20 - 22 ° C	40 - 50
5 000	5 000	20 - 22 ° C	40 - 50
10 000	10 000	20 - 22 ° C	40 - 50
100 000	100 000	20 - 22 ° C	40 - 50

TABLA 1. Clasificación de las áreas asépticas 100 a 10 000 sin personal ni equipo^{2,5}

1.1 ZONAS DENTRO DE LOS CUARTOS LIMPIOS

a) *Críticas.* Son aquellas donde están expuestos el producto los contenedores y el empaque primario.

b) *Generales* o adyacentes al área crítica. Son áreas dentro del cuarto limpio anexas a las áreas críticas.

Para las zonas tipo "a", se requiere aire clase 100 y flujo laminar.

Para las zonas tipo "b", se requiere aire clase 1 000 a 10 000.

Para alcanzar la clase 100 o menor se recomienda el empleo de módulos de flujo laminar vertical o campanas de flujo laminar horizontal o vertical, según la naturaleza del proceso.^{2,7}

El sistema del control del medio ambiente de un área de manufactura es diseñado por un motivo específico en la producción farmacéutica-interacción con el sistema, por lo que se debe considerar el grado en que se puede alterar la calidad del producto.

Mediante la información obtenida en la **validación**, se puede asegurar el funcionamiento apropiado y de manera continua del sistema de aire en las diferentes etapas de la manufactura del producto⁷

1.2. Constituyentes primordiales de la validación.

Hay 3 constituyentes en el procedimiento de la validación y son los siguientes:

1. Parámetros de diseño. Esto es con el conocimiento del proceso y la interacción sistema-producto; indudablemente los parámetros de diseño son definidos por personal calificado en la acción del sistema. Si las condiciones se cumplen en la construcción, tales parámetros se obtienen ya terminado el sistema.
2. Parámetros actuales. Deben de ser los mismos que se establecieron en el diseño.
3. Comparación de los parámetros de diseño y actuales. La comparación se realiza por pruebas al sistema bajo condiciones operacionales y no operacionales.

Estos sistemas así como los procedimientos de la validación dependen de la etapa en la que se quiera realizar esta.⁵

1.3. Parámetros a considerar en la validación del sistema de aire.

1.3.1 Eficiencia del filtro.

En general la eficiencia del filtro es determinada por la capacidad de retener cierto porcentaje de partículas que llegan a él.^{6,8}

Se clasifican de acuerdo a su función, tenemos:

- a) Filtros para la separación y colección de contaminantes en las áreas donde son generados; se utilizan donde la densidad del polvo es muy alta.
- b) Filtros utilizados para proveer aire limpio a un medio ambiente, se utilizan para prevenir la contaminación que pudiera acarrear el mismo aire. Este tipo de filtro es el más utilizado en la industria farmacéutica.^{6,8}

En cuanto a la selección del sistema de filtración se hace de acuerdo a las siguientes características.

1. Eficiencia en el método y velocidad de colección.
2. Resistencia al flujo de aire a especificado volumen de aire.
3. Vida útil de servicio.

La tecnología del control ambiental en el área de producción, el aire debe de estar separado del resto de la planta. Teniendo un sistema de recirculación continua que permita que una porción de esta sea más limpia.⁸

Mediante el sistema de filtros y filtración continua, se obtendrá un ambiente más limpio prolongando la duración de los filtros. Colocando conductos de entrada de aire cerca del cielo raso y salidas cerca del piso para permitir la recirculación con un mínimo de turbulencia, la filtración debe ser mayor en el área de interés, que en el de las áreas circundantes para evitar de esta manera un influjo de aire contaminado al abrir las puertas o salir del área.

Con el uso de estos filtros es posible reducir la contaminación a niveles donde el aire no es un factor crítico, ya que no solo sirve para presurizar sino también es utilizado como agente limpiador.⁸

Este ambiente deberá tener una alta calidad en cuanto a la cantidad de microorganismos, con el fin de minimizar el nivel de partículas contaminantes en el producto final y de controlar el contenido microbiológico (biocarga viable) del producto.

1.3.2. Métodos para la evaluación del sistema de filtración.

1. Porcentaje de retención. Se utiliza polvo sintético compuesto de una mezcla de diferentes tamaños de partículas (mayores a 3μ), las cuales son colocadas en una corriente de aire hacia el filtro, el cual es pesado antes y después del paso de las partículas y por diferencia se determina el peso de las partículas retenidas en el filtro. Este peso es expresado como el porcentaje de retención.

2 Pruebas que utilizan aire atmosférico con adición de polvo. Esta prueba se realiza con el fin de medir la reducción de la mancha atmosférica al paso del filtro ya que es uno de los principales objetivos.

3 Método de partículas y peso uniforme. Este tipo de partículas son generadas por un sistema de aerosol y son colocadas en un porcentaje conocido dentro de la corriente de aire. La metodología de prueba para filtros empleada se basa fundamentalmente en usar una cantidad definida de aerosol de Dioctil-Ftalato (DOP) o un material similar en una concentración recomendada de 10 a 100 microgramos por litro de aire. Las partículas son básicamente menores a un micrógramo de diámetro. La penetración se determina midiendo la concentración de partículas aguas-arriba y aguas-abajo del filtro con un Fotómetro. La diferencia entre el porcentaje de partículas a través del filtro es conocido como la prueba dioctil-ftalato (DOP).⁸

1.3.3. Controles para el sistema de aire.

La combinación del equipo diseñado para suministrar el aire con las condiciones necesarias al medio ambiente de un área controlada debe ser continuamente monitoreada para asegurar su adecuado funcionamiento del sistema en sí.

Controles que se deben de realizar a un área controlada:

- a) Velocidad de inyección.
- b) Temperatura.
- c) Velocidad de captura.
- d) Cambios de aire por hora.
- e) % de retornos de aire por hora.
- f) Presión diferencial.
- g) Biocarga viable de bacterias y hongos, por área y filtros de inyección.

Los controles anteriores se deben de realizar por triplicado para ver si son reproducibles por el sistema, para la certificación final y la validación del área.^{3,3,10}

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Uno de los objetivos principales a los que se enfrenta la industria farmacéutica día a día, es el de asegurar la calidad de sus productos en cualquier fase de su fabricación. Por esta razón, toda instalación farmacéutica requiere de un ambiente controlado, evitando así la contaminación tanto de materias primas como durante la fabricación y en producto terminado.

De esta manera se presenta la necesidad de realizar la validación del sistema de aire que suministra a las subáreas de llenado, engargolado, vestidor y desvestidor de un área estéril y de esta manera determinar si el aire suministrado cumple con las especificaciones de control establecidas por las normas oficiales como lo son la FED.STD.209E, ISO 14644-1 y NOM-059-SSA1-1993, y de acuerdo con los recursos del laboratorio.

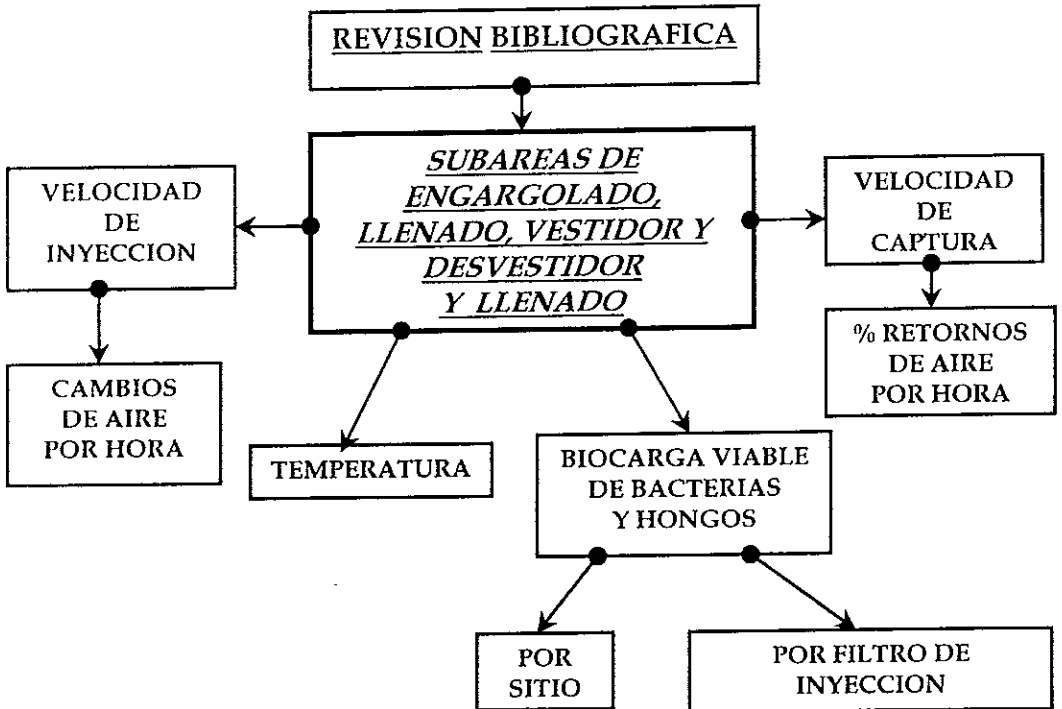
3. OBJETIVO.

Realizar la validación del sistema de aire de las subáreas de llenado, engargolado, vestidor y desvestidor del área estéril para velocidad de inyección, temperatura, velocidad de captura, cambios de aire por hora, porcentaje de retornos de aire por hora, biocarga viable de bacterias y hongos.

4. HIPÓTESIS.

La validación del Sistema de aire en las subáreas de llenado, engargolado, vestidor y desvestidor que constituyen el área estéril, nos permitirá asegurar la ejecución continua y adecuada del sistema de control del medio ambiente durante cada paso de manufactura de un producto dado.

5. METODOLOGÍA (MATERIAL Y EQUIPO).



En la siguiente figura se muestra la distribución del área estéril:



PASILLO
FIGURA 1

5.1. Velocidad de inyección en filtros.

I Equipo

Anemómetro digital.

Marca. Ebro.

Modelo TA2.

II Procedimiento.

Medir la velocidad de aire inyectado a 5 cm de la superficie del filtro en el mismo sentido del flujo, registrando como mínimo 9 lecturas como se indica en la figura 2.

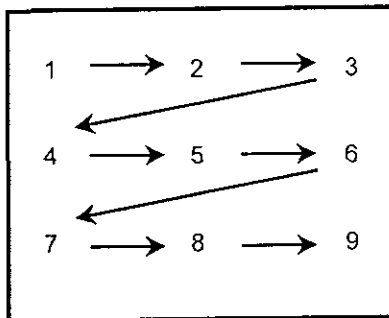


FIGURA 2 FILTRO DE INYECCIÓN.
CADA NUMERO INDICA EL SITIO DE MUESTREO

5.2. Temperatura.

I. Equipo

Termohigrómetro.

Marca Ebro

Modelo TA2.

II Procedimiento

Medir la temperatura a 5 cm de la superficie del filtro en el mismo sentido del flujo, registrando como mínimo 5 lecturas como se indica en la figura 3.

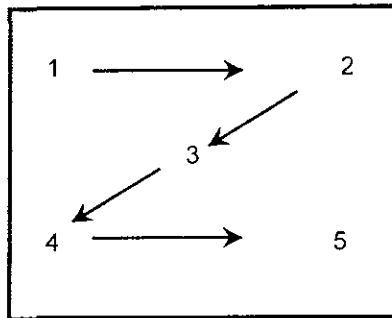


FIGURA 3. TEMPERATURAS
CADA NÚMERO INDICA EL SITIO DE MUESTREO

5.3. *Velocidad de captura.*

I. Equipo:

Anemómetro digital.

marca: Ebro.

Modelo:TA2.

II Procedimiento.

Medir la velocidad de captura a 5 cm de la superficie de la rejilla, registrando como mínimo 9 lecturas, como se indica en la figura 4.

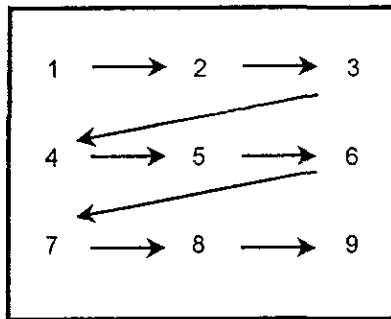


FIGURA 4. Rejilla de extracción
Cada número indica el sitio de muestreo

5.4. Cambios de aire por hora.

I. Método de prueba.

Consultar la velocidad de inyección por filtro.

II. Procedimiento.

- a) Determinar el número de filtros, así como sus dimensiones respectiva en metros, en cada una de las subáreas.
- b) Del informe del método de prueba de la velocidad de inyección por filtro, obtener el promedio aritmético de la velocidad de inyección en metros por segundo (m/s), respectivamente de cada filtro.
- c) Realizar la conversión a pies, para obtener los resultados en pies por segundo (ft/seg).
- d) Calcular el producto de la velocidad de inyección y el área de cada filtro y multiplicar por 3600, para expresar el volumen de aire inyectado en pies cúbicos por hora (ft^3/hr).

e) Sumar el volumen de aire inyectado de todos los filtros de cada subárea.

f) Dividir el volumen de aire inyectado al subárea entre el volumen de esta misma. El resultado es el cambio de aire por hora.

5.5. Por ciento de retornos de aire por hora.

I. Método de prueba/ Cálculo requerido.

Consultar la velocidad de captura en rejillas y los cambios de aire por hora.

II. Procedimiento de cálculo.

a) Determinar el número de rejillas así como su área respectiva en pies cuadrados (ft^2) del área de interés.

b) Del informe del método de prueba de la velocidad de captura por rejilla, consultar el promedio aritmético de la velocidad de captura ($\text{ft}/\text{seg.}$), de cada rejilla.

c) Calcular el producto de la velocidad de captura y el área de cada rejilla del área y multiplicar por 3600, para expresar el volumen de aire capturado en ft^3/hr de cada rejilla.

d) Sumar el volumen de aire capturado, de todas las rejillas del área.

e) Determinar el volumen de la subárea en ft^3 .

f) Dividir el volumen de aire retornado por hora entre los cambios de aire por hora del área. El resultado multiplicarlo por cien y obtenemos el porcentaje de aire por hora.

5.6. *Biocarga viable de bacterias y hongos por sitio.*

I Materiales.

Cajas petri de 100 por 15 mm Fisher Brand. No. de catálogo 8-757-12

Agar de soya tripticaseína Bioxón. No. de catálogo 108-1. Bacterias.

Agar papa y dextrosa Bioxón. Hongos.

II. Procedimiento

Exponer una placa para bacterias y una para hongos como se indica en la figura 5 por un lapso de 30 minutos.

Incubar las cajas para bacterias durante 48 horas de 30 a 35 °C.

Incubar las cajas para hongos durante 5 días de 20 a 25 °C.

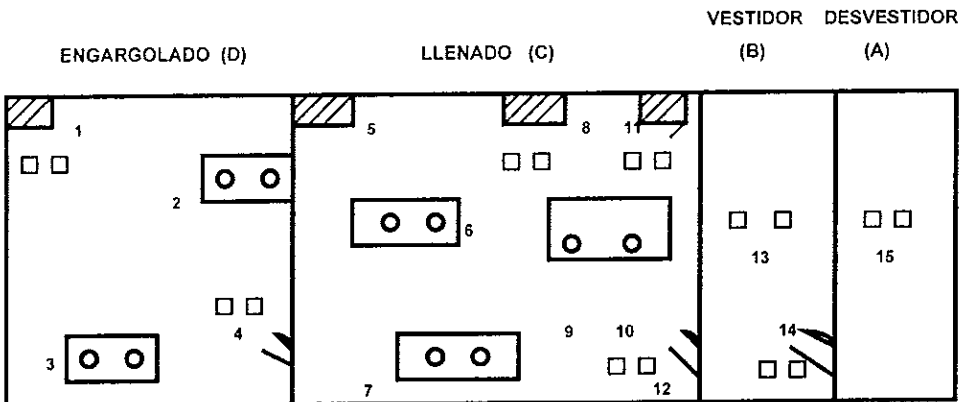
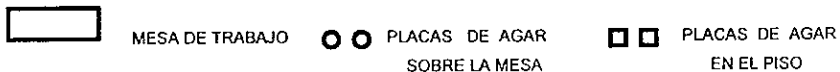


FIGURA 5. MUESTREO DE LA BIOCARGA VIABLE DE BACTERIAS Y HONGOS POR SITIO



5.7 Biocarga viable de bacterias y hongos en filtros de inyección.

I. Material.

Cajas petri de 100 por 15 mm Fisher Brand No. de Catálogo 8-757-12.

Agar de soya tripticaseína Bioxón. No. de Catálogo 108-1.

Agar papa y dextrosa Bioxón

II Procedimiento

Filtro de inyección del subárea de engargolado.

Muestrear el flujo de aire por 2 minutos, como se indica en la figura 6, con una placa para bacterias y una para hongos, con el medio expuesto al flujo de aire.

Repetir el procedimiento anterior dos veces más

Incubar las 3 cajas para bacterias durante 48 horas de 30 a 35 °C.

Incubar las 3 cajas para hongos durante 5 días de 20 a 25 °C.

Repetir el procedimiento anterior para los filtros de inyección del subárea de llenado durante 1 minuto, para los filtros de inyección del subárea del vestidor por 30 segundos y para el subárea del desvestidor durante 40 segundos.

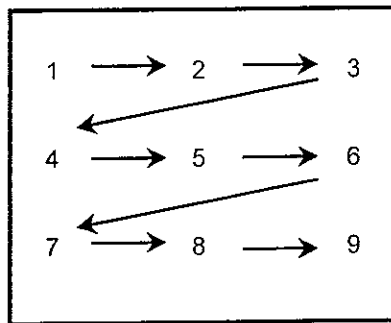


FIGURA 6 Filtro de inyección
Cada número indica el sitio de muestreo

5.8 Cálculo biocarga viable de bacterias y hongos en filtros de inyección.

I Método de prueba.

Biocarga viable de bacterias y hongos en filtros de inyección.

Velocidad de inyección por rejilla

II Procedimiento de cálculo.

a) Determinar el radio de la caja petri en pies (ft).

b) Del informe del método de prueba de velocidad de inyección por filtro, determinar la velocidad promedio de inyección (vpi) del filtro expresado en pies por segundo (ft/seg.) .

c) Calcular el volumen de aire muestreado (v) por la caja petri, expresado en pies cúbicos por minuto (ft³ /min.), con la siguiente ecuación:

$$v = 3,1416 (r^2)(vpi) 60$$

donde.

r = radio de la caja petri (ft).

vpi = Velocidad promedio de inyección del filtro (ft/seg.).

d) Calcular la biocarga viable cuantitativa (bcm) en ft, con la siguiente ecuación:

$$bcm = \frac{UFC}{t \cdot v}$$

donde:

bcm = biocarga cuantitativa microbiana (ft³)

UFC = unidades formadoras de colonias.

t = tiempo de muestreo expresado en minutos.

El procedimiento de cálculo debe ser aplicado tanto bacterias como a hongos.

Por lo cual todo sistema debe de cumplir con los criterios de aceptación para cada una de las determinaciones. así tenemos la siguiente tabla:

DETERMINACIÓN	CRITERIOS DE ACEPTACION
<u>Velocidad de inyección por filtro HEPA</u>	
Engargolado	0.5 ft/s
Llenado	0.5 ft/s
Vestidor	1.5 ft/s
Desvestidor	0.9 ft/s
<u>Temperatura</u>	
Engargolado	20-24 °C
Llenado	18-23 °C
Vestidor	NA
Desvestidor	NA
<u>Velocidad de captura por rejilla</u>	
Engargolado	Mínimo 1 ft/s
Llenado	Mínimo 2 ft/s
Vestidor	Mínimo 1 ft/s
Desvestidor	Mínimo 3 ft/s
<u>Cambios de aire (por hora)</u>	
Engargolado	Mínimo 20
Llenado	Mínimo 15
Vestidor	Mínimo 10
Desvestidor	Mínimo 10
<u>% de retorno de aire (por hora)</u>	
Engargolado	Mínimo 20
Llenado	Mínimo 30
Vestidor	Mínimo 90
Desvestidor	Mínimo 100
<u>Biocarga viable bacterias (UFC/placa)*</u>	
Engargolado	Máximo 2.12
Llenado	Máximo 2.12
Vestidor	Máximo 2.34
Desvestidor	Máximo 2.34
<u>Biocarga viable de hongos (UFC/placa)*</u>	
Engargolado	Máximo 1.58
Llenado	Máximo 1.58
Vestidor	Máximo 2.34
Desvestidor	Máximo 2.34

*UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA

Tabla 2 Criterios de aceptación

6. Resultados y Análisis.

6.1. VELOCIDAD DE INYECCION

Los resultados obtenidos para la velocidad de inyección se muestran en la siguiente tabla:

TABLA 3				
ENGARGOLADO (ft/seg)				
DIA	1	2	3	Criterios de aceptación
MAÑANA	0.624	0.738	0.838	Mínimo 0.5 ft/s
	0.620	0.638	0.802	Mínimo 0.5 ft/s
TARDE	0.611	0.729	0.729	Mínimo 0.5 ft/s
	0.647	0.656	0.729	Mínimo 0.5 ft/s
LLENADO (ft/seg)				
MAÑANA	0.768	0.902	1.075	Mínimo 0.5 ft/s
	0.617	0.859	0.971	Mínimo 0.5 ft/s
TARDE	0.841	0.886	0.968	Mínimo 0.5 ft/s
	0.868	0.886	0.959	Mínimo 0.5 ft/s
VESTIDOR (ft/seg)				
MAÑANA	1.883	1.841	2.169	Mínimo 1.5 ft/s
	1.786	1.877	2.005	Mínimo 1.5 ft/s
TARDE	1.987	1.932	2.005	Mínimo 1.5 ft/s
	1.732	1.932	2.114	Mínimo 1.5 ft/s
DESVESTIDOR (ft/seg)				
MAÑANA	1.565	1.066	1.759	Mínimo 0.9 ft/s
	1.349	1.030	1.112	Mínimo 0.9 ft/s
TARDE	1.367	1.103	1.859	Mínimo 0.9 ft/s
	1.322	0.984	1.841	Mínimo 0.9 ft/s

Se cumplen con los criterios de aceptación.

Los cálculos del promedio aritmético (\bar{Y}), el valor promedio de (\bar{Y}) y de la amplitud (a) de la velocidad de inyección, así como los límites de control se detallan como se realizan cada uno en el anexo 2 página 63 de este trabajo. Los resultados se muestran en la tabla 4.

TABLA 4								
LIMITES DE CONTROL								
PARÁMETRO	ENGARGOLADO		LLENADO		VESTIDOR		DESVESTIDOR	
	LSC	LIC	LSC	LIC	LSC	LIC	LSC	LIC
Y	0.82	0.58	1.08	0.68	2.19	1.69	1.59	1.14
Y-	0.76	0.64	0.98	0.78	2.06	1.81	1.48	1.25
a	0.19	0.00	0.31	0.00	0.39	0.00	0.35	0.00

NOTA: Y son los valores individuales, Y- valores promedio y a es la amplitud. LSC es el límite de control superior y LIC, límite inferior de control.

Al graficar los resultados obtenidos de cada subarea; el comportamiento de cada una de ellas se puede observar en las gráficas 1, 2, 3 pagina 82 (engargolado); 4, 5, 6 paginas 82 y 83 (llenado), 7, 8, 9 paginas 83 y 84 (vestidor) y 10, 11 y 12 pagina 84 (desvestidor), del anexo 3.

Observando que en la subareas de engargolado la homogeneidad (a) se encuentran dentro de nuestros limites, mientras que la tendencia (Y) y (Y⁻) se observa que en el tercer día los valores se encuentran fuera de nuestros limites.

Respecto a las subáreas de llenado y vestidor se encontró que tanto la homogeneidad (a) como la tendencia (Y) están bajo control mientras que la tendencia (Y⁻) se encuentra fuera de control en el tercer día.

Para el desvestidor tanto la tendencia (Y) y (Y⁻) en el tercer día se encuentran por encima de nuestro limite superior., no así la homogeneidad (a).

Construyendo la tabla de análisis de la varianza con las fórmulas indicadas en la tabla 51 del anexo 2 pagina 68. Sustituyendo valores y reduciendo se generan las tablas 5, 6, 7 y 8.

TABLA 5					
ENGARGOLADO					
F.V	G.L.	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	0.045	0.022	8.03	9.55
HORA	3	0.008	0.003	1.86	4.76
ERROR	6	0.009	0.002		

TABLA 6					
LLENADO					
F.V	G L	SC	MC	Fcal	Fcnt
DÍA	2	0.10	0.05	4.89	9.55
HORA	6	0.03	0.01	3.23	4.76
ERROR	9	0.02	0.003		

TABLA 7					
VESTIDOR					
F V	G.L	SC	MC	Fcal	Fcnt
DÍA	2	0.11	0.057	25.57	9.55
HORA	3	0.007	0.002	0.23	4.76
ERROR	6	0.057	0.0096		

TABLA 8					
DESVESTIDOR					
F V	G.L	SC	MC	Fcal	Fcnt
DÍA	2	0.72	0.36	5.86	9.55
HORA	3	0.18	0.06	1.53	4.76
ERROR	6	0.24	0.04		

Encontrando que en las subáreas de engargolado, desvestidor y llenado la velocidad de inyección es consistente tanto por días como entre horas.

Pero no así para las subáreas de llenado y vestidor donde el sistema es consistente por hora más no por día.

6.2. TEMPERATURA

Los resultados obtenidos de temperatura se muestran en la siguiente tabla:

TABLA 9				
ENGARGOLADO (°C)				
	1	2	3	Criterios de aceptación
MAÑANA	22 25	22.00	22.00	20-24 °C
	22 23	22.00	22.00	20-24 °C
TARDE	22.02	21.75	22.00	20-24 °C
	22.00	22 04	22.00	20-24 °C
LLENADO (°C)				
MAÑANA	21 38	19 05	22.95	18-23 °C
	21 38	21.69	22.99	18-23 °C
TARDE	21 41	21.70	22.76	18-23 °C
	21 44	21 71	22.88	18-23 °C
VESTIDOR (°C)				
MAÑANA	27.00	27 50	26.00	NA
	26 00	27 00	25.50	NA
TARDE	26 50	27.00	25.50	NA
	27.00	27.00	25.00	NA
DESVESTIDOR (°C)				
MAÑANA	23.50	23.00	24.50	NA
	23 00	23.00	24.50	NA
TARDE	23 00	23.00	24.50	NA
	23 00	23.00	24.50	NA

Se cumplen con los criterios de aceptación.

Los cálculos del promedio aritmético de la temperatura (\bar{Y}), el valor promedio de (Y^n) y de la amplitud (a), así como los límites de control se pueden observar en el anexo 2 página 63, en el cual se detalla como se realiza cada uno de estos.

Obteniéndose los resultados que se muestran en la tabla 10 para cada una de las subáreas.

TABLA 10								
LÍMITES DE CONTROL								
PARÁMETRO	ENGARGOLADO		LLENADO		VESTIDOR		DESVESTIDOR	
	LSC	LIC	LSC	LIC	LSC	LIC	LSC	LIC
Y	22.29	21.76	23.21	20.35	27.63	25.20	24.55	22.61
Y ⁻	22.16	21.89	22.49	21.06	27.02	25.81	24.07	23.10
a	0.41	0.00	2.24	0.00	1.90	0.00	1.52	0.00

NOTA Y son los valores individuales, Y⁻ valores promedio y a es la amplitud LSC es el limite de control superior y LIC, limite inferior de control

Al graficar los resultados obtenidos el comportamiento de cada una de las subáreas se pueden observar en las gráficas 13 14, 15 (engargolado) pagina 85; 16, 17, 18 paginas 85 Y 86 (llenado); 19, 20, 21 paginas 86 Y 87 (vestidor); 22, 23 y 24 pagina 87 (desvestidor), del anexo 3.

Encontrando que para la subárea de engargolado la tendencia (Y) y (Y⁻) así como la homogeneidad estan bajo control.

En cuanto para la subáreas de llenado, vestidor y desvestidor la tendencia de valores individuales (Y) y la homogeneidad (a) están bajo control; con respecto a la tendencia de valores promedio (Y⁻) para las subareas de llenado y desvestidor se observa que para el día 3 los valores se encuentra por arriba de limite superior ; y para la subarea de del vestidor pasa lo mismo pero en el 2 día.

Construyendo la tabla de análisis de la varianza con las fórmulas indicadas en la tabla 51 del anexo 2 pagina 68. Sustituyendo los valores y reduciendo se generan las tablas 11, 12, 13 y 14.

TABLA 11					
ENGARGOLADO					
F.V.	G.L.	SC	MC	F _{cal}	F _{cnt}
DIA	2	0.07	0.03	1.56	9.55
HORA	3	0.06	0.02	3.01	4.76
ERROR	6	0.04	0.01		

TABLA 12					
LLENADO					
F.V.	G.L.	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	7.74	3.87	6.40	9.55
HORA	3	1.81	0.60	1.04	4.76
ERROR	6	3.49	0.58		

TABLA 13					
VESTIDOR					
F.V.	G.L.	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	5.54	2.77	22.17	9.55
HORA	3	0.38	0.13	0.75	4.76
ERROR	6	1.00	0.17		

TABLA 14					
DESVESTIDOR					
F.V.	G.L.	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	3.79	1.90	15.17	9.55
HORA	3	0.38	0.13	1.00	4.76
ERROR	6	0.75	0.13		

Como se puede ver tanto en las subáreas de engargolado y llenado el sistema es consistente tanto por días como entre las horas. Mientras que en las subáreas del vestidor y del desvestidor el sistema es consistente entre horas más no por días.

6.3. VELOCIDAD DE CAPTURA.

Los resultados obtenidos de la velocidad de captura se muestran en la siguiente tabla:

TABLA 15				
ENGARGOLADO (ft/S)				
HORA (j)	1	2	3	Criterios de aceptación
MAÑANA	1.54	1.48	1.57	Mínimo 1 ft/s
	1.53	1.58	1.52	Mínimo 1 ft/s
TARDE	1.49	1.41	1.59	Mínimo 1 ft/s
	1.50	1.57	1.60	Mínimo 1 ft/s
LLENADO (ft/S)				
MAÑANA	2.77	3.16	3.33	Mínimo 2 ft/s
	2.43	3.40	3.36	Mínimo 2 ft/s
TARDE	3.08	3.32	3.29	Mínimo 2 ft/s
	2.91	3.34	3.90	Mínimo 2 ft/s
VESTIDOR (ft/S)				
MAÑANA	1.66	1.68	1.93	Mínimo 1 ft/s
	1.46	1.80	1.80	Mínimo 1 ft/s
TARDE	1.90	1.95	1.82	Mínimo 1 ft/s
	1.99	1.97	1.90	Mínimo 1 ft/s
DESVESTIDOR (ft/S)				
MAÑANA	4.05	4.67	3.75	Mínimo 3 ft/s
	3.79	4.89	3.46	Mínimo 3 ft/s
TARDE	4.67	3.83	3.54	Mínimo 3 ft/s
	4.89	3.61	3.72	Mínimo 3 ft/s

Se cumplen con los criterios de aceptación

Los cálculos del promedio aritmético de la velocidad de captura (Y), el valor promedio de (Y*) y de la amplitud (a), así como los límites de control, se detallan como se realizan cada uno en el anexo 2 pagina 69 de este trabajo.

Obteniéndose los resultados que se muestran en la tabla 16 para cada una de las subáreas

TABLA 16								
LIMITE DE CONTROL								
PARÁMETRO	ENGARGOLADO		LLENADO		VESTIDOR		DESVESTIDOR	
	LSC	LIC	LSC	LIC	LSC	LIC	LSC	LIC
Y	1.68	1.38	3.92	2.46	2.28	1.36	5.36	2.78
Y	1.61	1.46	3.55	2.83	2.05	1.59	4.72	3.42
a	0.23	0.00	1.14	0.00	0.72	0.00	2.02	0.00

NOTA: Y son los valores individuales, Y- valores promedio y a es la amplitud LSC es el limite de control superior y LIC, limite inferior de control.

Al graficar los resultados obtenidos el comportamiento de cada una de las subáreas se pueden observar en las gráficas 25, 26, 27 pagina 88 (engargolado); 28, 29, 30 paginas 88 y 89 (llenado); 31, 32, 33 paginas 89 Y 90 (vestidor); 34, 35 y 36 pagina 90 (desvestidor), del anexo 3.

Encontrando que las tendencias valores individuales (Y) y (Y") valores promedio así como la homogeneidad para las cuatro subareas se encuentra bajo control.

Construyendo la tabla de análisis de la varianza con las fórmulas indicadas en la tabla 51 del anexo 2 pagina 68 . Sustituyendo los valores y reduciendo se generan las tablas 17, 18, 19 y 20

TABLA 17					
ENGARGOLADO					
F.V.	G.L.	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	0.008	0.004	2.06	9.55
HORA	3	0.006	0.002	0.60	4.76
ERROR	6	0.021	0.003		

TABLA 18					
LLENADO					
F.V.	G.L.	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	0.98	0.49	6.65	9.55
HORA	3	0.22	0.07	1.54	4.76
ERROR	6	0.29	0.05		

TABLA 19					
VESTIDOR					
F.V	G.L	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	0.03	0.02	0.24	9.55
HORA	3	0.19	0.06	2.91	4.76
ERROR	6	0.04	0.01		

TABLA 20					
DESVESTIDOR					
F.V.	G.L.	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	1.25	0.62	1.01	9.55
HORA	3	1.85	0.62	0.86	4.76
ERROR	6	4.31	0.72		

Como se puede observar en todas las subáreas del área estéril el sistema es consistente para la velocidad de captura.

6.4. CAMBIOS DE AIRE POR HORA

Los resultados de los cambios de aire por hora se encuentran en la siguiente tabla:

TABLA 21			
CAMBIOS DE AIRE POR HORA			
ENGARGOLADO			
DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	Criterios de aceptación
24.66	28.55	32.53	Mínimo 20
24.94	27.47	28.91	Mínimo 20
LLENADO			
17.31	21.64	26.60	Mínimo 15
21.35	22.16	24.09	Mínimo 15
VESTIDOR			
13.62	15.49	15.49	Mínimo 10
13.80	14.34	15.29	Mínimo 10
DESVESTIDOR			
17.09	17.81	20.80	Mínimo 10
15.77	12.24	21.71	Mínimo 10

Se cumplen con los criterios de aceptación.

Los cálculos del promedio aritmético de la velocidad de inyección (Y), el valor promedio de (Y^*) y de la amplitud (a), así como los límites de control se detallan como se realizan cada uno en el anexo 2 pagina 69 de este trabajo.

Obteniéndose los resultados que se muestran en la tabla 22 para cada una de las subáreas:

TABLA 22								
LÍMITES DE CONTROL								
PARÁMETRO	ENGARGOLADO		LLENADO		VESTIDOR		DESVESTIDOR	
	LSC	LIC	LSC	LIC	LSC	LIC	LSC	LIC
Y	32.26	23.43	28.46	15.93	16.03	13.31	24.48	10.66
Y*	30.96	24.72	26.62	17.76	15.64	13.71	22.45	12.69
a	5.42	0.00	7.70	0.00	1.67	0.00	8.48	0.00

NOTA: Y son los valores individuales, Y* valores promedio y a es la amplitud. LSC es el límite de control superior y LIC, límite inferior de control

Al gráficar los resultados obtenidos el comportamiento de cada una de las subáreas se pueden observar en las gráficas 37, 38, 39 pagina 91 (engargolado); 40, 41, 42 (llenado) paginas 91 y 92; 43, 44, 45 (vestidor) paginas 92 y 93; 46, 47 y 48 (desvestidor) pagina 93 del anexo 3.

Encontrando que las tendencias valores individuales (Y) y (Y²) valores promedio así como la homogeneidad para las cuatro subareas se encuentra bajo control.

Construyendo la tabla de análisis de la varianza con las fórmulas indicadas en la tabla 52 del anexo 2 pagina 73. Sustituyendo los valores y reduciendo se generan las tablas 23, 24, 25 y 26.

TABLA 23					
ENGARGOLADO					
F V	G L	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	35.16	17.58	7.37	5.14
ERROR	3	7.16	2.39		

TABLA 24					
LLENADO					
F V.	G.L	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	36.44	18.22	4.77	5.14
ERROR	3	11.45	3.82		

TABLA 25					
VESTIDOR					
F V.	G L	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	3.01	1.50	6.45	5.14
ERROR	3	0.70	0.23		

TABLA 26					
DESVESTIDOR					
F.V	GL	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	42.69	21.34	3.82	5.14
ERROR	3	16.75	5.58		

Como se puede observar en las subáreas de llenado y desvestidor el sistema es consistente por días, pero no así las subáreas de engargolado y vestidor.

6.5 POR CIENTO DE RETORNOS DE AIRE POR HORA .

Los resultados del % de retornos de aire por hora se obtienen a partir de la ecuación 23 del anexo 2 pagina 74, obteniendo así la tabla 27.

TABLA 27			
% DE RETORNOS DE AIRE POR HORA			
ENGARGOLADO			
DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	Criterios de aceptación
26.83	23.88	21.07	Mínimo 20
25.70	24.92	24.68	Mínimo 20
LLENADO			
43.60	46.75	38.47	Mínimo 30
55.53	56.92	56.84	Mínimo 30
VESTIDOR			
132.89	130.48	127.48	Mínimo 90
163.34	158.65	122.76	Mínimo 90
DESVESTIDOR			
168.44	197.06	127.48	Mínimo 100
222.44	223.11	122.76	Mínimo 100

Se cumplen con los criterios de aceptación.

Los cálculos del promedio aritmético de la velocidad de inyección (Y), el valor promedio de (Y⁻) y de la amplitud (a), así como los límites de control se realizan cada uno como se detallan en el anexo 2 pagina 73 de este trabajo. Obteniéndose la tabla 28.

TABLA 28								
LÍMITES DE CONTROL								
PARÁMETRO	ENGARGOLADO		LLENADO		VESTIDOR		DESVESTIDOR	
	LSC	LIC	LSC	LIC	LSC	LIC	LSC	LIC
Y	29.64	19.38	65.57	19.80	197.45	91.42	252.05	101.72
Y ⁻	28.14	20.89	65.05	24.32	181.90	106.96	230.01	123.76
a	6.30	0.00	9.08	0.00	65.11	0.00	92.32	0.00

NOTA: Y son los valores individuales, Y⁻ valores promedio y a es la amplitud. LSC es el límite de control superior y LIC, límite inferior de control.

Al gráficar los resultados obtenidos el comportamiento de cada una de las subáreas se pueden observar en las gráficas 49, 50, 51 (engargolado) pagina 94; 52, 53, 54 (llenado) paginas 94 y 95; 55, 56, 57 (vestidor) paginas 95 y 96; 58, 59 y 60 pagina 96 (desvestidor), que se pueden observar en el anexo 3.

Encontrando que las tendencias valores individuales (Y) y (Y'') valores promedio así como la homogeneidad para las cuatro subareas se encuentra bajo control.

Construyendo la tabla de análisis de la varianza con las fórmulas indicadas en la tabla 52 del anexo 2 pagina 73. Sustituyendo los valores y reduciendo se generan las tablas 29, 30, 31 y 32.

TABLA 29					
ENGARGOLADO					
F V	G.L.	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	11.55	5.78	2.25	5.14
ERROR	3	7.71	2.57		

TABLA 30					
LLENADO					
F.V.	GL	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	17.56	8.78	0.09	5.14
ERROR	3	291.65	97.22		

TABLA 31					
VESTIDOR					
FV	G.L.	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	56.10	28.05	0.10	5.14
ERROR	3	861.24	287.08		

TABLA 32					
DESVESTIDOR					
F V	GL	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	8252.14	4126.07	5.02	5.14
ERROR	3	1808.34	602.78		

Como se puede observar en las 4 subáreas el sistema es consistente entre días.

6.6 BIOCARGA VIABLE DE BACTERIAS Y HONGOS.

Los resultados de la biocarga viable de bacterias y hongos se muestran en las siguientes tablas 33 bacterias y 34 hongos:

TABLA 33			
BIOCARGA VIABLE BACTERIAS (UFC)*			
ENGARGOLADO			
DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	Criterios de aceptación
1 87	1 22	1 87	Máximo 2.12
0 71	0 71	1 22	Máximo 2.12
1 22	1 22	2 12	Máximo 2.12
1 58	1 22	2 12	Máximo 2.12
LLENADO			
0 71	1 58	1 87	Máximo 2.12
1 58	0 71	1 22	Máximo 2.12
0 71	0 71	0 71	Máximo 2.12
1 58	0 71	0 71	Máximo 2.12
0 71	0 71	2 12	Máximo 2.12
0 71	0 71	1 58	Máximo 2.12
0 71	0 71	1 58	Máximo 2.12
1 22	1 58	1 87	Máximo 2.12
VESTIDOR			
0 71	0 71	1 22	Máximo 2.34
2 12	1 22	2 12	Máximo 2.34
DESVESTIDOR			
2 12	1 87	2 35	Máximo 2.34

*UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA

Se cumplen con los criterios de aceptación.

TABLA 34			
BIOCARGA VIABLE HONGOS (UFC)*			
ENGARGOLADO			
DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	Criterios de aceptación
0.71	0.71	0.71	Máximo 1.58
0.71	0.71	0.71	Máximo 1.58
0.71	1.22	0.71	Máximo 1.58
1.22	0.71	0.71	Máximo 1.58
LLENADO			
0.71	0.71	0.71	Máximo 1.58
0.71	1.22	0.71	Máximo 1.58
0.71	0.71	0.71	Máximo 1.58
0.71	0.71	0.71	Máximo 1.58
0.71	0.71	0.71	Máximo 1.58
0.71	0.71	0.71	Máximo 1.58
0.71	0.71	0.71	Máximo 1.58
0.71	0.71	0.71	Máximo 1.58
VESTIDOR			
1.58	0.71	1.00	Máximo 2.34
0.71	1.41	0.71	Máximo 2.34
DESVESTIDOR			
1.22	0.71	0.71	Máximo 2.34

*UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA

Se cumplen con los criterios de aceptación.

Los cálculos del promedio aritmético de la velocidad de inyección (Y), el valor promedio de (Y²) y de la amplitud (a), así como los límites de control se realizan cada uno como se detallan en el anexo 2 pagina 75 de este trabajo.

Obteniéndose los resultados que se muestran en la tabla 35 y 36 para cada una de las subáreas

TABLA 35								
LIMITES DE CONTROL BACTERIAS								
PARÁMETRO	ENGARGOLADO		LLENADO		VESTIDOR		DESVESTIDOR	
	LSC	LIC	LSC	LIC	LSC	LIC	LSC	LIC
Y	2.68	0.00	2.29	0.07	3.86	0.00	5.86	0.00
Y'	2.05	0.00	1.58	0.79	3.12	0.00	4.27	0.00
a	1.96	0.00	1.96	0.14	3.08	0.00	5.44	0.00

NOTA: Y son los valores individuales, Y' valores promedio y a es la amplitud. LSC es el límite de control superior y LIC, límite inferior de control

TABLA 36								
LIMITES DE CONTROL HONGOS								
PARÁMETRO	ENGARGOLADO		LLENADO		VESTIDOR		DESVESTIDOR	
	LSC	LIC	LSC	LIC	LSC	LIC	LSC	LIC
Y	1.30	0.29	0.74	0.68	2.68	0.00	2.44	0.00
Y'	1.04	0.54	0.72	0.72	2.19	0.00	1.78	0.00
a	0.79	0.00	0.06	0.00	2.04	0.00	2.27	0.00

NOTA: Y son los valores individuales, Y' valores promedio y a es la amplitud. LSC es el límite de control superior y LIC, límite inferior de control.

Al graficar los resultados obtenidos el comportamiento de cada una de las subáreas se pueden observar en las gráficas 61 a 66 paginas 97 y 98 (engargolado), 67 a 72 paginas 98 y 99 (llenado); 73 a 78 (vestidor) paginas 100 y 101 que se pueden observar en el anexo 3; para el desvestidor no se graficaron los valores debido a que solamente era un sitio de exposición el cual no es representativo.

Como se puede ver en la subárea de engargolado tanto para bacterias como para hongos la tendencia (Y) y (Y') están bajo control así como la homogeneidad (a).

En cuanto a la subárea de llenado para bacterias tanto la tendencia de los valores individuales (Y) y la homogeneidad (a) estan bajo control, pero no así la tendencia de los valores promedios (Y'). Con lo que respecta a hongos la tendencia de los valores promedio están bajo control, no así la tendencia de los valores individuales (Y) y la homogeneidad (a) que se encuentran fuera de control en el día 2.

Con lo que respecta a las subáreas de vestidor y desvestidor tanto la tendencia de valores individuales (\bar{Y}) y valores promedio (\bar{Y}''), así como la homogeneidad (α) están bajo control tanto para bacterias como para hongos.

Construyendo la tabla de análisis de la varianza con las fórmulas indicadas en la tabla 52 del anexo 2 pagina 73. Sustituyendo los valores y reduciendo se generan las tablas 37 y 38 para la subárea de engargolado (bacterias y hongos respectivamente), tablas 39 y 40 para la subárea de llenado (bacterias y hongos respectivamente), tablas 41 y 42 para la subárea del vestidor (bacterias y hongos respectivamente) y tablas 43 y 44 para la subarea del desvestidor (bacterias y hongos respectivamente).

TABLA 37					
ENGARGOLADO					
BACTERIAS					
F V	G L	SC	MC	Fcal	Fcrit
DIA	2	1.13	0.57	3.40	4.26
ERROR	9	1.49	0.17		

TABLA 38					
ENGARGOLADO					
HONGOS					
F V.	G.L	SC	MC	Fcal	Fcrit
DIA	2.00	0.04	0.02	0.50	4.26
ERROR	9.00	0.40	0.04		

Como se puede ver para la subárea de engargolado el sistema es consistente tanto para bacterias como para hongos.

TABLA 39					
LLENADO					
BACTERIAS					
F.V.	G.L.	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	1.35	0.68	3.30	4.26
ERROR	21	4.29	0.20		

TABLA 40					
LLENADO					
HONGOS					
F.V.	G.L.	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	0.02	0.01	1.00	4.26
ERROR	21	0.23	0.01		

Observando las tablas se considera que el sistema es consistente para la subárea de llenado, en cuanto a la biocarga viable de bacterias y hongos.

TABLA 41					
VESTIDOR					
BACTERIAS					
F.V.	G.L.	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2	0.51	0.26	0.50	4.26
ERROR	3	1.54	0.51		

TABLA 42					
VESTIDOR					
HONGOS					
F.V.	G.L.	SC	MC	Fcal	Fcrit
DÍA	2.00	0.09	0.04	0.20	4.26
ERROR	3.00	0.67	0.22		

De esta manera se puede decir que al observar las tablas 41 y 42 el sistema es consistente para la subárea del vestidor.

TABLA 43					
DESVESTIDOR					
BACTERIAS					
F V	G.L	SC	MC	Fcal	Fcrit
DIA	2	0.06	0.03	0.01	4.26
ERROR	3	6.75	2.25		

TABLA 44					
DESVESTIDOR					
HONGOS					
F V	G.L.	SC	MC	Fcal	Fcrit
DIA	2	0.09	0.04	0.11	4.26
ERROR	3	1.25	0.42		

Finalmente para la subárea del desvestidor encontramos que el sistema es consistente para biocarga de bacterias y hongos.

6.7 BIOCARGA VIABLE DE BACTERIAS Y HONGOS POR FILTRO

Los resultados obtenidos en la determinación de la biocarga viable de bacterias y hongos fué de cero UFC /ft³ para cada uno de los filtros.

Se cumplen con los criterios de aceptación.

7. CONCLUSIONES

Se validó el sistema de aire utilizado en el área estéril y se cumplió con los objetivos planteados debido a que:

7.1 VELOCIDAD DE INYECCIÓN

En las subáreas de engargolado y desvestidor la velocidad de inyección es consistente tanto por días como por hora.

Pero no así para las subáreas de llenado y vestidor donde el sistema es consistente por hora más no por días

En todos los casos se cumplen con los criterios de aceptación

7.2 TEMPERATURA

En las subáreas de engargolado y llenado el sistema es consistente tanto por días como para las horas. Mientras que en las subáreas del vestidor y del desvestidor el sistema es consistente por horas más no por días.

En todos los casos se cumplen con los criterios de aceptación.

7.3 VELOCIDAD DE CAPTURA

En todas las subáreas del área estéril el sistema es consistente para la velocidad de captura.

Se cumplen con los criterios de aceptación

7.4 CAMBIOS DE AIRE POR HORA

En las subáreas de llenado y desvestidor el sistema es consistente por días, pero no así las subáreas de engargolado y vestidor.

7.5 % DE RETORNO DE AIRE

En las 4 subáreas el sistema es consistente por días.

En todos los casos se cumplen con los criterios de aceptación.

7.6 BIOCARGA VIABLE DE BACTERIAS Y HONGOS POR SITIO

Para la subárea de engargolado el sistema es consistente tanto para bacterias como para hongos.

Para la subárea de llenado, en cuanto a la biocarga viable de bacterias y hongos el sistema es consistente para ambos casos.

Para la subárea del vestidor , en cuanto a la biocarga viable de bacterias y hongos el sistema es consistente para ambos casos.

Para la subárea del desvestidor , en cuanto a la biocarga viable de bacterias y hongos el sistema es consistente para ambos casos.

En todos los casos se cumplen con los criterios de aceptación.

7.7 BIOCARGA VIABLE DE BACTERIAS Y HONGOS POR FILTRO DE INYECCIÓN

Respecto a la biocarga viable para bacterias y hongos por filtro, el sistema es consistente debido a que los resultados obtenidos fueron igual a cero.

En todos los casos se cumplen con los criterios de aceptación

8. BIBLIOGRAFÍA

8.1 BIBLIOGRAFÍA CITADA

- 1 Cemeli J. "Validación Filosofía y Sistema". Infotec. (1985). **4(8)**; 220-226.
- 2 Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura para Cuartos Limpios. Monografía Técnica No 1 Cipam. México (1988). 1-13.
- 3 Ylla C. M. "Validación en procesos en la Industria Farmacéutica". Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. (1990), **21(1)**; 17-23.
- 4 International Pharmaceutical Federation. "Validation and Environmental Monitoring of Aseptic Processing". J. of Parent. Sci. and Techn. (1990), **44(5)**; 272-277.
- 5 Carleton J. y Agollaco P. "Validation of Aseptic Pharmaceutical Process" Marsel Dekker. New York. N. Y. . 1-80.
6. Howorth H "Movement of Airflow, Peripheral Entrainment and Dispersion of Contaminantes" J. of Parent. Sci. and Techn. (1988), **42(1)**; 14-19.
7. Guidelines on Produced by Aseptic. Datapharm Information Services. United States. 1987.1-41
- 8 Jimenez M. y Miranda F "Prueba de integridad en filtros HEPA y ULPA, presente y futuro". Pharma News. (1984), **8(5)**; 47-49.
9. Morgan N. "Development of a Non-viable Particulate Monitoring System for Drugs. Manufactures in an Aseptic Environment". J. of Parent. Sci. and Techn. (1993), **45(1)**; 260-265

10. International Pharmaceutical Federation. "Validation and Control of Non-Standard Sterilization Processes". J. of Parent. Sci. and Techn. (1993), **47(1)**; 57-60.
11. Validación de Áreas Asépticas: Hornos y Autoclaves. Dirección General de Control de Insumos para la Salud SSA (1990). México.
12. Harder W. S. "The Validation of Cleaning Procedures". Pharma News. (1984), **8(5)**; 29.34
13. Agollaco J. "Microbiological Evaluation and Monitoring of Cleanroom Environments". J. of Parent. Sci. and Techn., (1993), **47(4)**; 249-259.

8.2 BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA.

14. Tetzlaff F. R. "Investigational Trends: Clean Room Environmental Monitoring". J. of Parent. Sci and Techn., (1992), **46(6)**; 206-214.
15. Veco. "Criterios para la selección de una Unidad Manejadora de Aire". Pharma News. (1992), **3(12)**; 27-28.
16. Bovallius A., Bucht B., Roffey R. y Anas P. "three Year Investigation of Natural Airborne Bacterial Flora at four localities in Sweden". Applien Environ Microb., (1982), **44(2)**; 512-513
17. Powell M. F. y Nash M. T. "Productos Estériles" . Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas., (1992), **23(2)**; 35-46.

- 18 Ortega P. "Estudio teórico Práctico para la calificación y Validación de procesos de Áreas Estériles Monografía A: E. F. I. España; 1989.
- 19 Richard A W. y Scheff A. P. "Contaminación del aire en interiores". Limusa, 1987, 30-40.
20. Sharp J. "Aseptic Validation of a form/fill/seal Instalation: Principles and Practice". J. of Parent Sci. and Techn., (1990), **44(5)**; 389-393.
- 21 González L "Control Estadístico de Calidad", 4a. edición. Asociación Nacional Mexicana de Estadística Y Control de Calidad. México. 1980; 46-65.
22. Sokal R. R. y Rohlf J. F. "Biometría Principios y Métodos Estadísticos en la Investigación Biológica". H Blume. España. 1974; 35-180.

9. ANEXO I

CALIFICACIÓN DEL SISTEMA DE AIRE

DEL ÁREA ESTÉRIL

1. Propósito.

El sistema de aire del área estéril tiene como propósito suministrar de manera confiable y consistente aire a las subáreas de engargolado, llenado, desvestidor y vestidor.

2. El empleo del producto.

El producto se suministra a las subáreas de engargolado, llenado, vestidor y desvestidor.

3. Descripción del sistema.

El sistema se diseño en base a los requerimientos de temperatura, presión y carga particular del aire para suministrar al área estéril.

El sistema está constituido por 6 subsistemas o módulos. El primer módulo (MÓDULO DE FILTRACIÓN INICIAL DE AIRE) consiste en una unidad manejadora de aire en la cual se tienen 2 etapas de filtración del aire. En la primera etapa se tienen 6 filtros metálicos lavables los cuales retienen partículas de 30 micras o mayores. En la segunda etapa se tienen 18 cartuchos filtrantes (filtros planos) que presentan una alta retención de 12 micras o mayores, enseguida se tiene un motoventilador que consta de un ventilador centrífugo y un motor eléctrico y por último otra etapa de filtración que consta de 6 filtros que presentan una alta eficiencia para retener por lo menos en un 80%, partículas de 2 micras o mayores El módulo presenta un tablero de manómetros diferenciales que permite dar seguimiento a la caída de presiones diferenciales de las 3 etapas de filtración.

El segundo módulo (MODULO DE ACONDICIONAMIENTO DE AIRE) es una unidad considerada de tipo-equipos dividido con un serpentín evaporador y un equipo de enfriamiento que interactúa con el primer módulo, para mantener acondicionada la temperatura y la humedad relativa del aire que es suministrado a la ductería.

El tercer módulo (CONDUCCIÓN DEL AIRE) consiste en ductería que conduce el aire filtrado a temperatura y humedad adecuada a 13 unidades de filtración terminal

El cuarto módulo (MÓDULO DE FILTRACIÓN TERMINAL DE AIRE) consiste en filtros terminales tipo HEPA con eficiencia del 99.97% en la retención de partículas de 0.3 micras según prueba DOP para proporcionar aire filtrado a las áreas del desvestidor, vestidor,

llenado y engargolado. Este módulo presenta un seguimiento de presiones diferenciales entre las subáreas de engargolado vs pasillo, llenado vs pasillo, vestidor vs pasillo y desvestidor vs pasillo, mediante el tablero de manómetros.

El quinto módulo (MÓDULO DE CONTROL DE PRESIÓN DIFERENCIAL) cuenta con un dispositivo capaz de indicar por medio de una alarma sonora y otra luminosa cuando la presión diferencial del subárea de llenado está fuera de los límites especificados, además de un aditamento específico para efectuar la prueba DOP, lo que permite determinar la eficiencia e integridad de los filtros terminales.

El último módulo (MÓDULO DE RECIRCULACIÓN DE AIRE), consiste en rejillas y ductería que permite recircular el 85% del aire filtrado, dentro del sistema. Ver la figura 1 de este anexo

3.1. MÓDULO: FILTRACIÓN

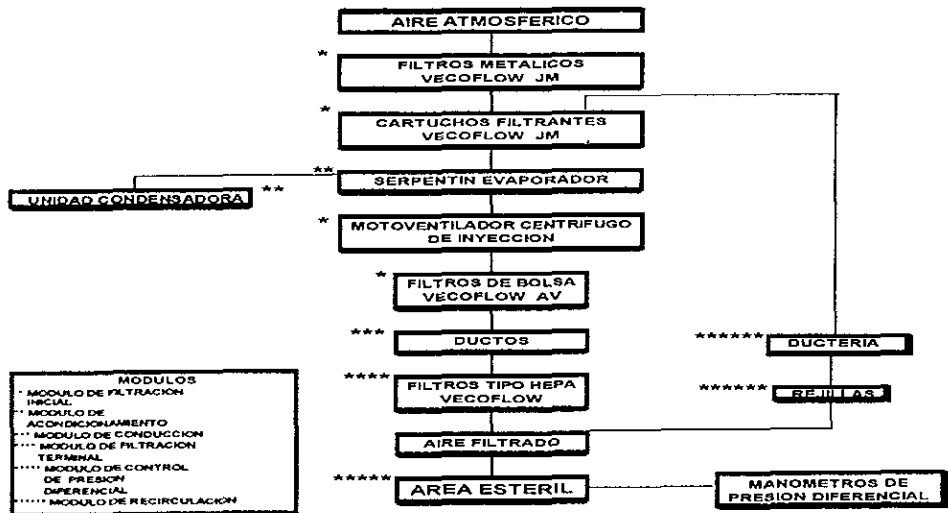


FIGURA 7 MODULO DE FILTRACION

NOMBRE: Gabinete de la unidad manejadora de aire.

ESPECIFICACIONES: Gabinete fabricado en lámina galvanizada y acabado anticorrosivo.

LOCALIZACIÓN: Área de azotea

FUNCIÓN: Contener los componentes de la unidad manejadora de aire.

MODULO DE FILTRACION INICIAL

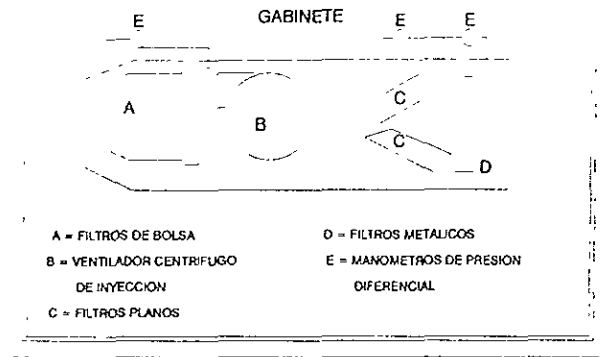


FIGURA 8 MODULO DE FILTRACION INICIAL

NOMBRE: Filtros metálicos

ESPECIFICACIONES: Filtros metálicos lavables de malla metálica integrados a un marco galvanizado de dimensiones de 21 x 21 x 24 pulgadas. Eficiencia gravimétrica de 70%. Retienen partículas de 30 micras o mayores.

LOCALIZACIÓN: Dentro del gabinete de la unidad manejadora de aire, antes de los filtros planos (cartuchos filtrantes).

FUNCIÓN: Retener del aire atmosférico, partículas de 30 micras o mayores y como prefiltró de los filtros planos (cartuchos filtrantes).

NOMBRE: Cartuchos filtrantes desechables.

ESPECIFICACIONES: Cartuchos filtrantes (filtros planos) de varias capas de fibra sintética con soporte de cartón de 60 cm de base, 60 cm de altura y 5 cm de fondo. Retienen partículas de 12 micras en adelante. Flujo de 760 ft /min. Caída de presión de 0.5 pulgadas de agua.

LOCALIZACIÓN: Dentro del gabinete de la unidad manejadora de aire, después de los filtros metálicos y antes del serpentín evaporador.

FUNCIÓN: Retener del aire, partículas de 12 micras en adelante. Como prefiltró de los filtros de bolsa.

NOMBRE: Motoventilador.

ESPECIFICACIONES: Ventilador centrífugo tipo Air-Foil, tipo A, diseño 10, tamaño 20, entrada doble, clase II para manejar 10600 ft³/min., contra una caída de presión de 5 pulgadas C. A., y velocidad angular de 1961 r.p.m. y descarga THCW, acoplado a transmisión de poleas y bandas a 220 volts, C. A.

LOCALIZACIÓN: Dentro de la unidad manejadora de aire, antes de los filtros de bolsa y después de los cartuchos filtrantes desechables.

FUNCIÓN: Aspirar aire atmosféricos y recircular aire filtrado.

NOMBRE: Filtros de bolsa desechables.

ESPECIFICACIONES: Filtros de bolsa tipo AV fabricados de media filtrante especial, en un soporte de lámina galvanizada, empaque y retenes para la sujeción de 24 cm de base, 24 cm de altura y 29 cm de fondo. Retiene partículas de 2 micras en adelante con una eficiencia del 100%. Flujo de 2000 ft³/min. Caída de presión inicial de 0.5 pulgadas de agua y caída de presión final de 1 pulgada de agua.

LOCALIZACIÓN: Dentro del gabinete de la unidad manejadora de aire, después del motoventilador y antes de el ducto de conducción.

FUNCIÓN: Retener del aire, partículas de 2 micras en adelante. Como prefiltro de los filtros absolutos. Mantener limpio el serpentín de las máquinas de enfriamiento.

NOMBRE: Tablero de 4 manómetros de presión diferencial.

ESPECIFICACIONES: Gabinete de lámina negra rolado en frío y acabado anticorrosivo en el cual se tienen 2 manómetros (magnehelic) de presión diferencial, escala de 0 a 1 ± 0.1 pulgadas de agua y 1 manómetro de escala de 0 a 3 ± 0.3 pulgadas de agua. Abajo de cada manómetro se indica en un letrero el tipo de filtro al que se le da seguimiento de la presión diferencial.

LOCALIZACIÓN: Al lado este del gabinete.

FUNCIÓN: Indica la presión diferencial de los distintos filtros. Para los filtros metálicos y para los cartuchos filtrantes desechables se emplean los manómetros de la serie 2001 y para los filtros de bolsa los filtros de bolsa desechables se emplea el manómetro de la serie 2003.

3.1.1. MANTENIMIENTO Y CONTROLES.

MANTENIMIENTO	CONTROLES	DESCRIPCIÓN	FRECUENCIA/LIMITES
	*	Indicador de presiones diferenciales Tablero de manómetros	Diario/ Filtrros metálicos Máximo 50 mm de columna de agua Mínimo 25 mm de columna de agua Cartuchos filtrantes desechables Máximo 0.75 pulgs de agua Mínimo 0.5 pulgs de agua Filtros de bolsa desechables. Máximo 1 pulg de agua Mínimo 0.5 pulgs de agua
*		Limpieza de filtros	Cada 3 meses
*		Limpieza de gabinete	Cada 3 meses
*		Revisión de filtros	Cada 3 meses
*		Cambio de filtros	Semestral o cuando esté fuera de especificaciones
*		Revisión del motoventilador	Cada 2 meses
	*	Amperaje del motoventilador	Cada mes
*		Revisión del tablero de manómetros	cada 3 meses
*		Calibración de manómetros	Anual

TABLA 45 MANTENIMIENTOS

3.2. ACONDICIONAMIENTO DE AIRE.

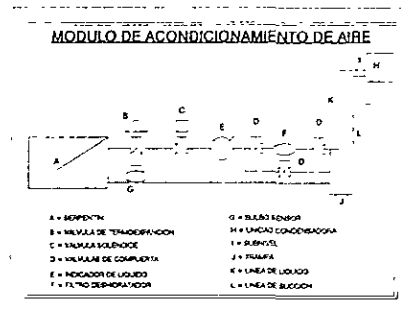


FIGURA 9 MODULO DE ACONDICIONAMIENTO DE AIRE

NOMBRE: Serpentin evaporador.

ESPECIFICACIONES: Tipo expansión directa. Fabricado con 10 tubos de cobre y 2 aletas de aluminio.

LOCALIZACIÓN: Dentro del gabinete de la unidad manejadora de aire, antes del motoventilador y después de los cartuchos filtrantes desechables

FUNCIÓN: Regular la temperatura del aire filtrado.

NOMBRE: Válvula de expansión termostática.

ESPECIFICACIONES: 10 T· R.

FUNCIÓN: Regular automáticamente la temperatura dejando pasar mayor o menor cantidad de gas freón.

NOMBRE: Válvula selenoide.

ESPECIFICACIONES: Válvula selenoide con bobina para 127 V. C. A.

LOCALIZACIÓN: Entre la válvula de termoexpansión y el registrador de humedad.

FUNCIÓN: Permitir el flujo unidireccional del gas freón 22.

NOMBRE: Válvulas de compuerta.

ESPECIFICACIONES: En el módulo se tienen 3 válvulas. Una entre el registrador de humedad y el filtro deshidratador. Otra entre el filtro deshidratador y la unidad condensadora y la última entre el registrador de humedad y la unidad condensadora

FUNCIÓN Permitir el flujo de freón en la línea de cobre de ½ pulgada.

NOMBRE: Unidad condensadora

ESPECIFICACIONES: Unidad condensadora enfriada por aire, con capacidad para 12 000 BTUH. Utiliza refrigerante 22.

LOCALIZACIÓN: Entre la línea del líquido y la línea de succión,

FUNCIÓN Controla la temperatura del aire en las subáreas del área estéril a una temperatura de $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa ambiental.

NOMBRE: Indicador de humedad

ESPECIFICACIONES: Indicador de humedad, para gas freón R-22.

LOCALIZACIÓN: Entre la válvula selenoide y una válvula de compuerta.

FUNCIÓN. Indica la humedad del aire.

3.2.1. MANTENIMIENTO Y CONTROLES.

MANTENIMIENTO	CONTROLES	DESCRIPCIÓN	FRECUENCIA/LIMITES
	*	Indicador de húmeda.	Diario
	*	Temperatura de control. Motormaster	Diario
*		Limpieza de la unidad condensadora	Trimestral
*		Limpieza del gabinete	Trimestral
*		Unidad condensadora	Anual

TABLA 46 MANTENIMIENTO

3.3. MÓDULO: CONDUCCIÓN DE AIRE FILTRADO Y ACONDICIONADO.

NOMBRE. Ductos.

ESPECIFICACIONES: Ductos de lámina galvanizada que en algunas líneas presenta recubrimiento especial.

FUNCIÓN Conducir el aire filtrado y acondicionado en temperatura y humedad

NOMBRE: Aislamiento térmico.

ESPECIFICACIONES: El material térmico esta hecho a base de fibra de vidrio.

FUNCIÓN: Proteger térmicamente la ductería.

NOMBRE: Mecánica para aislamiento térmico exterior

ESPECIFICACIONES: Lámina galvanizada, calibre 22.

LOCALIZACIÓN: Azotea y parte trasera del edificio principal.

FUNCIÓN: Proteger mecánicamente y térmicamente a la ductería.

3.3.1. MANTENIMIENTO Y CONTROLES.

MANTENIMIENTO	CONTROL	DESCRIPCIÓN	FRECUENCIA/LIMITES
*		Limpieza de ductos	Semanal
*		Revisión de ductos	Semanal
*		Limpieza de aislamiento térmico	
*		Revisión de aislamiento térmico	Anual
*		Limpieza de protección mecánica térmico exterior	Semanal
*		Revisión de protección mecánica para aislamiento térmico exterior	Semanal

TABLA 47 Mantenimiento

3.4. FILTRACIÓN TERMINAL DE AIRE.

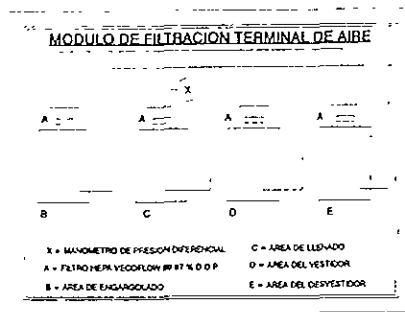


FIGURA 10 MÓDULO DE FILTRACION TERMINAL DE AIRE

NOMBRE: Filtro absoluto HEPA.

ESPECIFICACIONES: Filtros absolutos HEPA tamaño 22 (2 en el subárea de engargolado y 8 en el subárea de llenado) con dimensiones 24 x 48 x 5-7/8 pulgadas. Filtros absolutos HEPA tamaño 8 (2 en el subárea del vestidor y 1 en el subárea del desvestidor) de dimensiones 12 x 12 x 11-1/2 pulgadas. Retienen del aire partículas de 0.3 micras y mayores con una eficiencia de por lo menos 99.97%.

LOCALIZACIÓN: 1 filtro tamaño 8 en la pared del subárea del desvestidor.

2 filtros tamaño 8 en la pared del subáreas del vestidor. 8 filtros tamaño 22 en el techo del subárea de llenado y 2 filtros tamaño 22 en el techo del subárea de engargolado.

FUNCIÓN: Retener partículas de 0.3 micras o mayores que eliminan materia biológica, con lo que se garantiza la esterilidad y pureza del aire.

NOMBRE: Difusor.

ESPECIFICACIONES: Difusor tipo p D.

LOCALIZACIÓN: Antes de cada filtro terminal.

FUNCIÓN: Permitir la prueba DOP para comprobar la integridad y eficiencia de los filtros.

NOMBRE: Tablero de 4 manómetro de presión diferencial.

ESPECIFICACIONES: Gabinete de lámina negra rolado en frío y acabado anticorrosivo en el cual se tienen los manómetros de presión diferencial, escala de 0 ± 0.3 pulgadas de agua, presenta un letrero que indica área de llenado.

LOCALIZACIÓN: Al lado este del gabinete.

FUNCIÓN: Indica la presión diferencial de los filtros absolutos HEPA del área de llenado

3.4.1. MANTENIMIENTO Y CONTROLES.

MANTENIMIENTO	CONTROL	DESCRIPCIÓN	FRECUENCIA/LIMITE
	*	Indicador de presiones diferenciales del tablero de manómetros	Diano/Filtros absolutos HEPA Máximo 2 pulgs de agua. Mínimo 0 0 pulgs de agua
*		Revisión de filtros absolutos HEPA.	Semestral
	*	Prueba DOP en filtros absolutos HEPA	Anual o cada cambio de filtros.
*		Limpieza y sanitización de los difusores	Trimestral
*		Revisión del tablero de manómetros.	Trimestral.
*		Calibración del manómetro	Anual

TABLA 48 Mantenimiento

3.5. MODULO: CONTROL DE PRESIÓN DIFERENCIAL EN EL ÁREA ESTÉRIL.

NOMBRE: Gabinete.

ESPECIFICACIONES: Gabinete fabricado con lámina negra rolada en frío y acabado anticorrosivo, en color azul cielo, en el cual se describe un diagrama del área y letreros que indican las subáreas en las que se da seguimiento a la presión diferencial.

LOCALIZACIÓN: En la pared del pasillo.

FUNCIÓN: Contener los manómetros de presión diferencial y los componentes electromecánicos del módulo de control.

NOMBRE: Manómetros de presión diferencial.

ESPECIFICACIONES: 3 manómetros de presión diferencial, escala de 0 a 0.25 ± 0.2

pulgadas de agua y 1 manómetro de 0 a 0.5 ±0.05 pulgadas de agua. Abajo de cada manómetro se indica en un letrero a las áreas a las que se le da seguimiento a la presión diferencial

LOCALIZACIÓN: Dentro del gabinete.

FUNCIÓN: Indica la presión diferencial entre las subáreas de engargolado, llenado, vestidor y desvestidor. El manómetro photoelctical permite activar una alarma luminosa y auditiva, cuando la presión diferencial entre la subárea de llenado vs pasillo disminuye por debajo del límite establecido, mediante un ajuste previo del manómetro.

NOMBRE: Alarma.

ESPECIFICACIONES: Dispositivo electromecánico entre el manómetro photoelctical y 2 alarmas, una sonora y otra luminosa. Presenta 2 focos piloto y un interruptor de la alarma.

LOCALIZACIÓN: En el gabinete.

FUNCIÓN: Señala si las presiones del área de llenado esta bajo control.

3.5.1. MANTENIMIENTO Y CONTROLES.

MANTENIMIENTO	CONTROL	DESCRIPCIÓN	FRECUENCIA/LIMITES
	*	Indicador de presiones diferenciales del control de presión diferencial.	Diario/llenado vs pasillo. Mínimo 0 15 pulgs de agua. Vestidor vs pasillo mínimo 0 19 pulgs de agua Desvestidos vs pasillo mínimo 0.05 pulg de agua Engargolado vs pasillo mínimo 0 15 pulgs e agua
*		Limpieza del gabinete	Diario
*		Revisión del tablero de manómetros	Trimestral
*		Calibración de manómetros	Anual

TABLA 49 Mantenimiento

3.6. MODULO: RETORNO DE AIRE FILTRADO.

NOMBRE: Rejillas (12)

ESPECIFICACIONES: Rejillas de 8 x 10 pulgadas, de 6x 6 pulgadas, de 12 x 26 y de 12 x 12

LOCALIZACIÓN: 1 rejilla de 8 x 10 pulgadas en la pared del subárea del desvestidor, 1 rejilla de 6 x 6 pulgadas en la pared del subárea del vestidor, 6 rejillas de 12 x 26 pulgadas en las paredes del subárea de llenado y 4 rejillas de 12 x 12 pulgadas en las paredes del subárea de engargolado.

FUNCIÓN Captura el aire filtrado de las subáreas respectivas.

NOMBRE: Ductos.

ESPECIFICACIONES: Ductos de lámina galvanizada.

FUNCIÓN: Conducir el aire filtrado capturado a la unidad manejadora de aire.

3.6.1. MANTENIMIENTO Y CONTROLES.

MANTENIMIENTO	CONTROL	DESCRIPCION	FRECUENCIA/LIMITES
*		Revisión de rejillas	Semanal
*		Limpieza y sanitización de rejillas	Semanal
*		Revisión de ductos	Semanal
*		Limpieza de ductos	Semanal

TABLA 50 Mantenimiento

10. ANEXO II

CÁLCULOS

1. VELOCIDAD DE INYECCIÓN.

El análisis de los resultados para la velocidad de inyección por filtro consiste en lo siguiente:

a) Calcular el promedio aritmético de la velocidad de inyección, de cada determinación con la ecuación 1.

$$V_{it} = \frac{\sum V_i}{n} \quad (1)$$

donde:

V_{it} = velocidad de inyección total (m/seg).

V_i = sumatoria de las 9 mediciones.

$n = 9$

•

El valor obtenido multiplicarlo por 3.281 para convertirlos a pulgadas

a) Describir el comportamiento analítico.

1. Determinar el promedio de Y con la ecuación 2.

$$Y = \frac{\sum m}{n} \quad (2)$$

donde

\bar{Y} = promedio de los valores individuales por día

$\sum m$ = sumatoria de las mediciones por día.

$$n = 4$$

2. Calcular la amplitud con la ecuación 3.

$$a = \text{valor máximo} - \text{valor mínimo} \quad (3)$$

3. Determinar el promedio aritmético global de \bar{Y} como el de la amplitud, ecuaciones 4 y 5.

$$\bar{Y} = \frac{\sum md}{n} \quad (4)$$

$$\bar{a} = \frac{\sum a}{n} \quad (5)$$

donde:

\bar{Y} = promedio aritmético de \bar{Y} .

$\sum md$ = sumatoria de las mediciones promedio.

\bar{a} = amplitud promedio,

$\sum a$ = sumatoria de las amplitudes.

$$n = 3.$$

4 Determinar los límites de control con las ecuaciones 6, 7,8,9,10 y 11.

Para valores individuales (Y):

$$LSC = \bar{Y} + a \times E_2 \quad (6)$$

Y

$$LIC = \bar{Y} - a \times E_2 \quad (7)$$

donde

$$E_2 = 1.457$$

Para valores promedio (Y):

$$LSC = \bar{Y} + a \times A_2 \quad (8)$$

Y

$$LIC = \bar{Y} - a \times A_2 \quad (9)$$

donde:

$$A_2 = 0.729$$

Para el valor de la amplitud (a):

$$LSC = a \times D_4 \quad (10)$$

a

$$LIC = a \times D_3 \quad (11)$$

donde:

$$D_4 = 2.282$$

$$D_3 = 0$$

c) Analizar la consistencia del sistema.

1. Realizar el análisis de la varianza para determinar la consistencia del sistema utilizando el siguiente modelo lineal:

$$Y_{ijk} = \mu + D_i + H_{i(t)} + E_{k(tj)} \quad (12)$$

donde:

Y_{ijk} = es la velocidad de inyección por filtro (determinación).

μ = es la media general.

D_i = efecto del día sobre la determinación.

$H_{i(t)}$ = efecto de la hora sobre la determinación.

$E_{k(tj)}$ = error de la determinación.

2. El análisis por área consiste en:

i) Determinar la suma de las combinaciones día-hora (Y_{ij}), la suma para cada día ($Y_{i..}$), la suma total de los datos ($Y_{...}$) y la suma de cada dato elevado al cuadrado ($\sum \sum \sum Y_{ijk}^2$).

$$Y_1 = \underline{\hspace{2cm}}$$

$$Y_{11} \quad Y_{12}$$

$$Y_2 = \underline{\hspace{2cm}}$$

$$Y_{21} \quad Y_{22}$$

$$Y_3 = \underline{\hspace{2cm}}$$

$$Y_{31} \quad Y_{32}$$

$$Y_{\dots} = \underline{\hspace{2cm}}$$

$$\sum \sum \sum Y_{ijk}^2 = \underline{\hspace{2cm}}$$

ii) Calcular la suma de cuadrados del día (Scd) con la ecuación 13.

$$SCD = \frac{\sum Y_{i..}^2}{hr} - \frac{Y_{\dots}^2}{dhr} \quad (13)$$

donde:

d = número de días.

h = número de horas.

r = número de mediciones.

iii) Calcular la suma de cuadrados por hora (Sch), mediante la ecuación 14.

$$SCH = \frac{\sum \sum Y_{ij.}^2}{r} - \frac{\sum Y_{i.}}{rd} \quad (14)$$

iv) Determinar la suma de cuadrados del error (Sce), con la ecuación 15.

$$Sce = \sum \sum \sum Y_{ijk}^2 - \frac{\sum \sum Y_{ij.}^2}{r} \quad (15)$$

v) Construir la tabla de análisis de la varianza (ANAEVA) según fórmulas indicadas en la tabla 51.

<p style="text-align: center;">TABLA 51 TABLA DE ANAEVA</p>					
FUENTE DE VARIACIÓN	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADO S	F CAL	F CRIT
DÍA	$gld = d - 1$	$SCd = (13)$	$Mcd = \frac{SCd}{gld}$	$Fd = \frac{Mcd}{MCh}$	$F_{gld, glh; 0.95}$
HORA	$glh = (h-1)d$	$SCh = (14)$	$MCh = \frac{SCh}{glh}$	$Fh = \frac{MCh}{Mce}$	$F_{glh, gle; 0.95}$
ERROR	$gle = (r-1)dh$	$SCe = (15)$	$Mce = \frac{SCe}{gle}$		

Las inferencias se establecen con base a lo siguiente:

Si $Fd \geq F_{(gld, glh; 0.95)}$

El sistema no es consistente entre días.

Si $Fd < F_{(gld, glh; 0.95)}$

El sistema es consistente entre días.

Si $Fh \geq F_{(gld, glh; 0.95)}$

El sistema no es consistente entre horas.

Si $Fh < F_{(gld, glh; 0.95)}$

El sistema es consistente entre horas.

2. VELOCIDAD DE CAPTURA.

El análisis de los resultados para la **velocidad de captura** por rejilla, se realiza de la misma manera que para la velocidad de inyección utilizando los mismos criterios y ecuaciones.

3. CAMBIOS DE AIRE POR HORA.

Se calculan considerando el número de rejillas de inyección de cada subárea del área estéril, así como sus dimensiones de estas (reportadas en metros). Los datos en metros se convierten en pulgadas y posteriormente a pies cuadrados. De los resultados de la velocidad de inyección por filtro se obtiene el promedio (V_{fi}) en pies por segundo, para cada filtro

El volumen de aire inyectado se calcula con la ecuación 16. El producto se multiplica por 3600 para expresar el volumen de aire inyectado en pies cúbicos/hora.

$$V_{ai} = V_{fi} \times A_{ri} \times 3600 \quad (16)$$

donde.

V_{ai} = volumen de aire inyectado.

V_{fi} = velocidad promedio por filtro (ft/seg).

A_{ri} = área del filtro (ft²).

Si el subárea cuenta con más de un filtro, sumar el volumen de aire inyectado. Los cambios de aire por hora se determinan con la ecuación 17

$$Cahr = \frac{Vai}{Va} \quad (17)$$

donde

Vai = volumen de aire inyectado.

$Cahr$ = cambios de aire por hora.

Va = volumen de la subárea.

El análisis de los resultados para los cambios de aire por hora consiste en.

a) Describir el comportamiento analítico.

1. Calcular el promedio aritmético \bar{Y} de los cambios de aire por hora para cada día, de cada subárea con la ecuación 18.

$$\bar{Y} = \frac{\sum Y}{n} \quad (18)$$

donde:

Y = suma de los cambios de aire por hora.

$n = 2$.

2. Calcular el promedio global (\bar{Y}) y el promedio de la amplitud (\bar{a}) de los cambios de aire por hora, con las ecuaciones 4 y 5 de cada subárea.

3. Los límites de control con las ecuaciones 6, 7, 8, 9, 10 y 11.

donde

$$E_2 = 2.667$$

$$A_2 = 1.880$$

$$D_4 = 3.267$$

$$D_3 = 0$$

4 Realizar el análisis de la varianza para determinar la consistencia del sistema utilizando el modelo lineal siguiente:

$$Y_{ij} = \mu + D_i + E_{f(i)} \quad (19)$$

donde:

Y_{ij} = son los cambios de aire por hora.

μ = es la media general

D_i = es el efecto del día sobre la determinación.

$E_{f(i)}$ = error de la determinación.

5 Análisis por subárea.

i) Calcular la suma de los días (Y_i), la suma total de los datos (Y) y la suma de cada dato elevado al cuadrado ($\sum \sum Y_{ij}^2$).

$$Y_1 = \underline{\hspace{2cm}}$$

$$Y. = \underline{\hspace{2cm}}$$

$$Y_2 = \underline{\hspace{2cm}}$$

$$\sum \sum Y_{ij}^2 = \underline{\hspace{2cm}}$$

$$Y_3 = \underline{\hspace{2cm}}$$

ii) Calcular la suma del día (SCd) con la siguiente ecuación:

$$SCd \equiv \frac{\sum Y_i.^2}{r} - \frac{Y.^2}{dr} \quad (20)$$

donde:

d = número de días.

r = número de mediciones.

iii) Determinar la suma de los cuadrados de error (SCe), con la ecuación 21.

$$SCe = \sum \sum Y_{ij}^2 - \frac{\sum Y_i.^2}{r} \quad (21)$$

iv) Construir la tabla del análisis de la varianza (ANADEVVA) según las fórmulas de la tabla

TABLA 52
TABLA DE ANADEVA

FUENTE DE VARIACIÓN	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	FCAL	FCRIT
DIA	$gld = d - 1$	$SCd = (20)$	$MCd = \frac{SCd}{gld}$	$Fd = \frac{MCd}{Mce}$	$F_{gld, gle; 0.95}$
ERROR	$gle = (r-1)h$	$SCe = (21)$	SCe $MCe = \frac{SCe}{gle}$		

Las inferencias se establecen con base a las siguientes reglas:

Si $Fd \geq F_{(gld, gle, 0.95)}$

El sistema no es consistente entre días.

Si $Fd < F_{(gld, gle, 0.95)}$

El sistema es consistente entre días

4. % DE RETORNOS DE AIRE POR HORA.

Se calculan considerando el número de rejillas de cada subárea, así como sus dimensiones de estas

Con los resultados de la **velocidad de captura** por rejilla se consulta el promedio aritmético en pies/segundo.

El promedio aritmético de la velocidad de captura se multiplica por el área de la rejilla y por 3600 para expresar el volumen de aire capturado en pies cúbicos/hora. Esto se realiza con la ecuación 22

$$V_{ac} = V_{er} \times A_{re} \times 3600 \quad (22)$$

donde.

V_{ac} = volumen de aire capturado.

V_{er} = velocidad promedio por rejilla de extracción.

A_{re} = área de la rejilla (ft^2).

Dividir el volumen de aire capturado entre el volumen de la subárea para obtener los retornos de aire por hora con la ecuación 23:

$$R_{ahr} = \frac{V_{ac}}{V_a} \quad (23)$$

donde:

R_{Ahr} = retornos de aire por hora.

V_{ac} = Volumen de aire capturado.

V_a = volumen de la subárea.

Al dividir el volumen de aire de retorno por hora respecto de los cambios de aire por hora de cada subárea (CA_{hr}), se calcula el % de retornos de aire por hora.

$$\% R_{ahr} = \frac{\text{Volumen de retorno de aire por hora}}{\text{Cambios de aire por hora}} \times 100 \quad (24)$$

Los siguientes cálculos se realizan de la misma manera que en cambios de aire por hora

5. BIOCARGA VIABLE DE BACTERIAS Y HONGOS POR SITIO.

El análisis de los resultados consiste en transformar las unidades formadoras de colonias (UFC), tanto para bacterias como para hongos (variables discretas), a variables continuas, mediante la transformación raíz cuadrada.

Esto es con la ecuación 25:

$$Y = \sqrt{Y' + 0.5} \quad (25)$$

donde:

Y' = UFC de bacterias y/o hongos en la caja petri.

Y = transformación raíz cuadrada de Y' .

a) Determinar el promedio de Y y de la amplitud, con las ecuaciones 2 y 3.

donde:

n = es el número de sitios de exposición.

b) Calcular el promedio de Y y de la amplitud con la ecuación 4 y 5

c) Determinar los límites de control para los valores individuales (ecuaciones 6 y 7), para los

valores promedios (ecuaciones 8 y 9) y para el valor de la amplitud (ecuaciones 10 y 11)

donde

$$A_2 = 1.023$$

$$E_2 = 1.772$$

$$D_4 = 2.575$$

$$D_3 = 0$$

NOTA. Estos valores se obtienen de la tabla de la pagina 80 de este anexo .

d) Retransformar los resultados con la ecuación 26:

$$Y = Y' - 0.5 \quad (26)$$

e) Realizar el análisis de la varianza para determinar la consistencia del sistema utilizando la ecuación 19.

donde:

Y_{ij} = son las UFC transformadas de bacterias y/o hongos.

μ = es la media general.

D_1 = efecto del día sobre la determinación.

$Er_{j(t)}$ = error de la determinación.

f) Construir la tabla de análisis de la varianza para determinar la consistencia del sistema utilizando la tabla II de este anexo.

Las inferencias se establecen de la siguiente manera:

Si $F_d \geq F_{(g/d, g/e, 0.95)}$ El sistema no es consistente entre días

Si $F_d < F_{(g/d, g/e, 0.95)}$ El sistema es consistente entre días.

7. BIOCARGA VIABLE DE BACTERIAS Y HONGOS POR FILTRO.

a) Calcular la biocarga viable de bacterias y hongos por filtros instalados en las subáreas de engargolado, llenado, vestidor y desvestidor.

b) Determinar el radio de la caja petri en pies (0.2788 ft), y con la velocidad de inyección promedio por filtro de cada subárea en pies/segundo; calcular el volumen de aire muestreado (V) por caja petri en pies cúbicos/minuto. Esto es con la ecuación siguiente:

$$V = 3.1416 \times r^2 \times vpi \times 60 \quad (27)$$

donde

r = radio de la caja petri en pies.

vpi = velocidad promedio de inyección del filtro en pies/segundo.

c) Calcular la biocarga cuantitativa en ft³ con la ecuación 31:

$$bcm = \frac{UFC}{t \times v} \quad (28)$$

donde

bcm = es la biocarga cuantitativa microbiana en pies cúbicos.

UFC = son las unidades formadoras de colonias de bacterias y/o hongos por placa.

t = tiempo de exposición de las placas (minutos).

d) Determinar el promedio aritmético (\bar{Y}) con la ecuación 2.

donde:

\bar{Y} = es el promedio de los valores individuales por día.

m = es la sumatoria de las exposiciones.

n = 3.

e) Calcular la amplitud con la ecuación 3 de este anexo.

f) Determinar el promedio de \bar{Y} y de la amplitud con las ecuaciones 4 y 5.

donde:

\bar{Y} = es el promedio de Y

md = es la sumatoria de las exposiciones del día

a = es la amplitud promedio.

n = 3.

g) Calcular los límites de control con las ecuaciones 6, 7, 8, 9, 10 y 11 respectivamente

donde

$$E_2 = 1.772$$

$$A_2 = 1.023$$

$$D_4 = 2.575$$

$$D_3 = 0$$

ESTE LIBRO NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

h) Realizar el análisis de la varianza con la ecuación 12 de este anexo

donde:

Y_{ij} = son las ufc transformadas de bacterias y hongos.

μ = es la media general.

D_i = es el efecto del día sobre la determinación.

$Er_{(i)}$ = es el error de la determinación.

i) Construir la tabla del análisis de la varianza según las fórmulas de la tabla II de este anexo

Las inferencias se establecen con base a las siguientes reglas:

$$\text{Si } F_d \geq F_{(gld, gte, 0.95)}$$

El sistema no es consistente entre días.

$$\text{Si } F_d < F_{(gld, gte, 0.95)}$$

El sistema es consistente.

TABLA III. FACTORES PARA LIMITES DE CONTROL DE 3-Sigma.

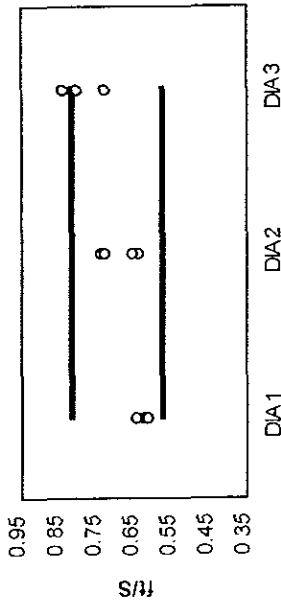
Número de Observaciones en muestra. n	Gráfica de Medias				Gráfica de Desv. Estánd				Gráfica de Horquillas				Gráfica de Individuales					
	Factores para Lim. Control		Factores para Lim. Control		Factores para Lim. Control		Factores para Lim. Control		Factores L. Central		Factores para Lim. Control		Factores para Lim. Control		Factores para Lim. Control		Factores para Lim. Control	
	f	A_1	A_2	c_4	$1/c_4$	B_1	B_2	B_3	B_4	d_1	$1/d_1$	d_2	D_1	D_2	D_3	D_4	E_1	E_2
2	1.21	3.760	1.880	0.542	1.775	0	1.811	0	3.267	1.128	0.885	0.853	0	1.686	0	1.767	5.318	2.660
3	1.32	2.994	1.023	0.726	1.390	0	2.668	1.673	0.507	0.888	0	4.58	0	2.573	0	2.573	4.166	1.772
4	1.500	1.880	0.799	0.7979	1.253	0	1.808	0	2.266	1.039	0.6837	0.880	0	4.098	0	2.281	3.760	1.457
5	1.342	1.596	0.577	0.8407	1.1894	0	1.756	0	2.069	1.2326	0.4299	0.864	0	4.918	0	2.115	3.506	1.290
6	1.225	1.410	0.483	0.8696	1.1512	0.026	1.711	0.030	1.970	1.254	0.1946	0.848	0	5.078	0	2.091	3.454	1.184
7	1.134	1.277	0.419	0.8882	1.1259	0.106	1.672	0.118	1.882	1.2704	0.2688	0.833	0.206	5.203	0.076	1.921	3.378	1.109
8	1.061	1.175	0.371	0.9027	1.1078	0.167	1.638	0.185	1.815	1.2917	0.3572	0.820	0.387	5.307	0.136	1.861	3.323	1.054
9	1.000	1.094	0.337	0.9139	1.0942	0.219	1.609	0.239	1.761	1.2970	0.3367	0.808	0.546	5.374	0.184	1.816	3.283	1.010
10	0.949	1.028	0.308	0.9225	1.0837	0.282	1.584	0.289	1.716	1.3078	0.3249	0.797	0.687	5.469	0.221	1.777	3.251	0.975
11	0.905	0.973	0.285	0.9300	1.0763	0.349	1.561	0.321	1.679	1.3173	0.3152	0.787	0.812	5.531	0.256	1.744	3.226	0.946
12	0.866	0.925	0.264	0.9359	1.0684	0.431	1.541	0.384	1.646	1.3258	0.3069	0.770	0.924	5.592	0.281	1.716	3.205	0.921
13	0.832	0.884	0.249	0.9410	1.0627	0.539	1.523	0.382	1.618	1.336	0.2998	0.770	1.026	5.646	0.308	1.692	3.188	0.899
14	0.802	0.848	0.235	0.9463	1.0579	0.384	1.507	0.406	1.594	1.3407	0.2935	0.762	1.121	5.693	0.329	1.671	3.174	0.881
15	0.775	0.816	0.223	0.9490	1.0537	0.466	1.492	0.428	1.572	1.3472	0.2880	0.755	1.207	5.737	0.348	1.652	3.161	0.864
16	0.750	0.788	0.212	0.9523	1.0501	0.427	1.478	0.448	1.552	1.3522	0.2831	0.749	1.285	5.779	0.364	1.634	3.150	0.849
17	0.728	0.762	0.201	0.9551	1.0470	0.461	1.465	0.466	1.534	1.3588	0.2787	0.743	1.359	5.817	0.379	1.621	3.141	0.836
18	0.707	0.738	0.194	0.9576	1.0442	0.461	1.451	0.482	1.518	1.3610	0.2717	0.738	1.426	5.854	0.392	1.608	3.133	0.824
19	0.688	0.717	0.187	0.9599	1.0418	0.477	1.437	0.497	1.503	1.3689	0.2711	0.733	1.490	5.888	0.404	1.596	3.125	0.813
20	0.671	0.697	0.180	0.9619	1.0396	0.491	1.423	0.510	1.490	1.3765	0.2677	0.729	1.548	5.922	0.414	1.586	3.119	0.803
21	0.655	0.679	0.171	0.9638	1.0376	0.504	1.424	0.523	1.477	1.3778	0.2647	0.724	1.606	5.950	0.425	1.575	3.113	0.794
22	0.640	0.662	0.167	0.9653	1.0358	0.516	1.415	0.534	1.466	1.3819	0.2618	0.720	1.659	5.979	0.434	1.566	3.107	0.785
23	0.626	0.647	0.162	0.9670	1.0342	0.527	1.407	0.545	1.455	1.3858	0.2592	0.716	1.710	6.006	0.443	1.557	3.103	0.778
24	0.612	0.632	0.157	0.9684	1.0327	0.538	1.399	0.555	1.445	1.3895	0.2567	0.712	1.759	6.031	0.452	1.548	3.098	0.770
25	0.600	0.619	0.153	0.9696	1.0313	0.548	1.392	0.565	1.435	1.3931	0.2544	0.709	1.803	6.058	0.459	1.541	3.094	0.763

La Tabla anterior es una copia de las Tablas B2 y B3 del ASTM Manual on Quality Control of Materials (pagina 115, Suplemento B).

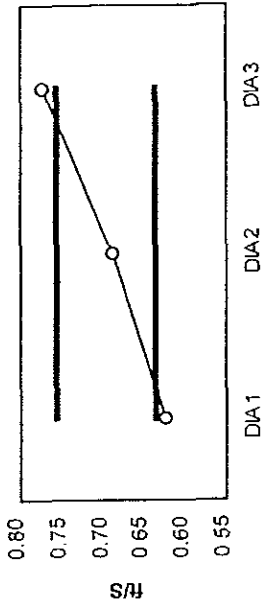
11. ANEXO III

GRÁFICAS

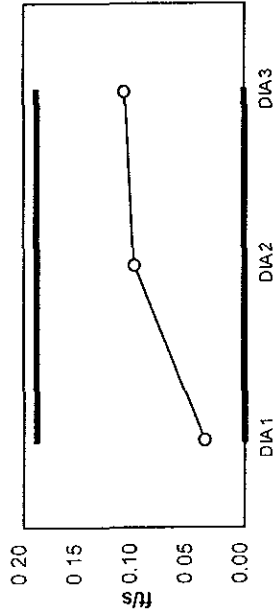
VELOCIDAD DE INYECCION ENGARGOLADO (V.I.) GRAFICA 1



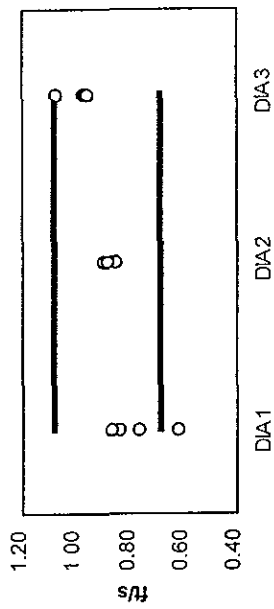
VELOCIDAD DE INYECCION ENGARGOLADO (V.P.) GRAFICA 2



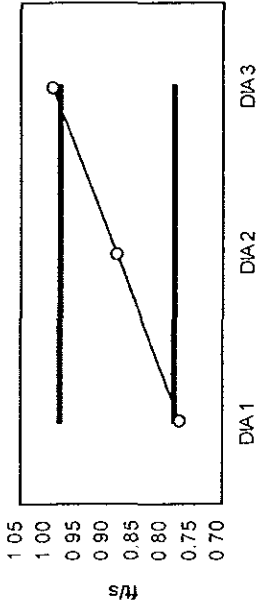
VELOCIDAD DE INYECCION ENGARGOLADO (a) GRAFICA 3



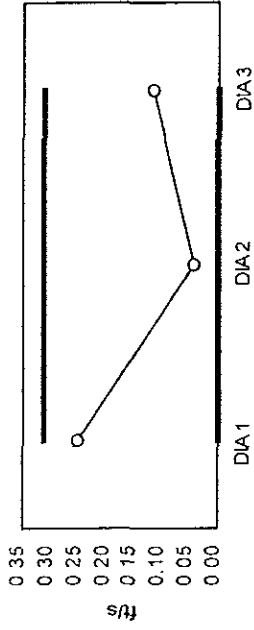
VELOCIDAD DE INYECCION LLENADO (V.I.) GRAFICA 4



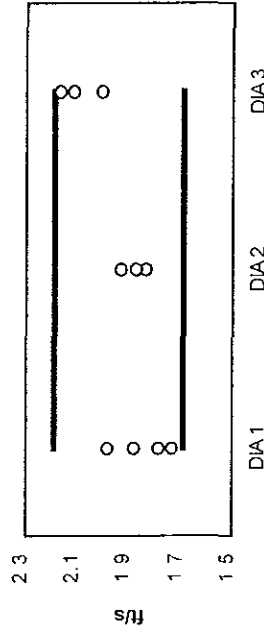
VELOCIDAD DE INYECCION LLENADO (V.P.)
GRAFICA 5



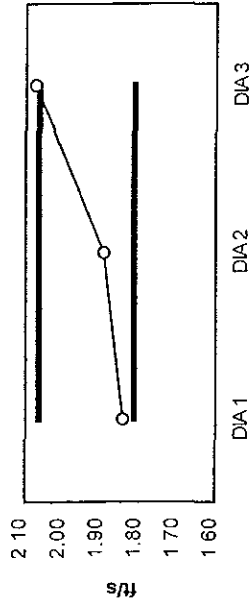
VELOCIDAD DE INYECCION LLENADO (a)
GRAFICA 6



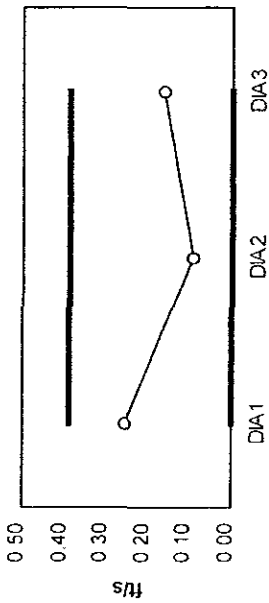
VELOCIDAD DE INYECCION VESTIDOR (V.I.)
GRAFICA 7



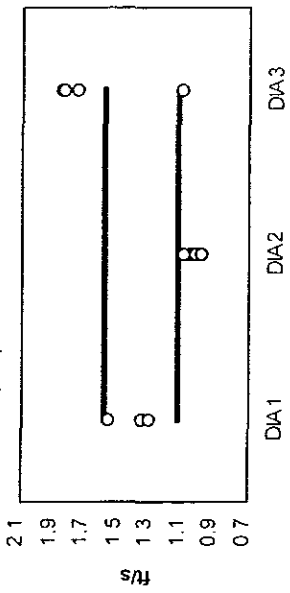
VELOCIDAD DE INYECCION VESTIDOR (V.P.)
GRAFICA 8



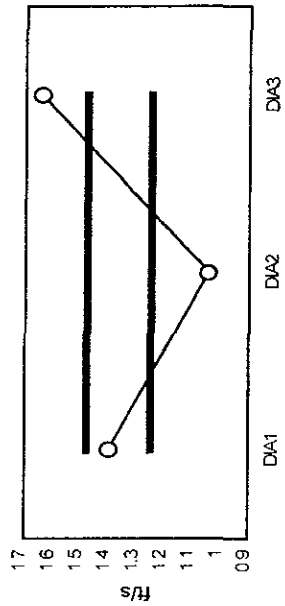
VELOCIDAD DE INYECCION VESTIDOR (a)
GRAFICA 9



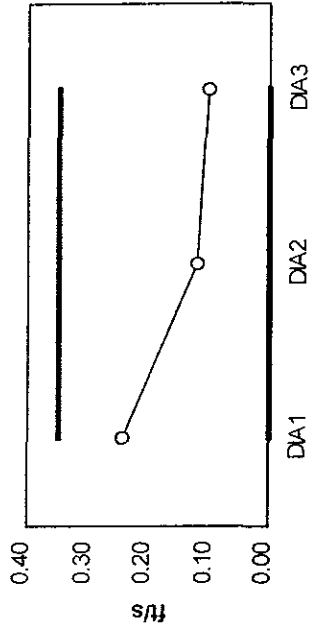
VELOCIDAD DE INYECCION DESVESTIDOR
(V.I.) GRAFICA 10



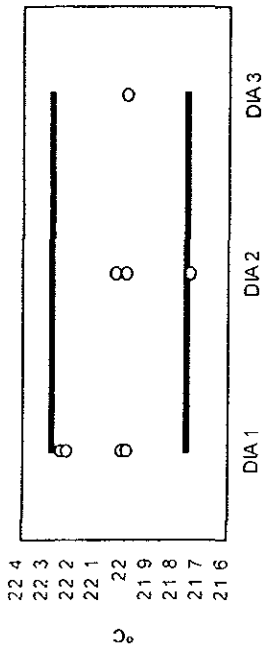
VELOCIDAD DE INYECCION DESVESTIDOR
(V.P.) GRAFICA 11



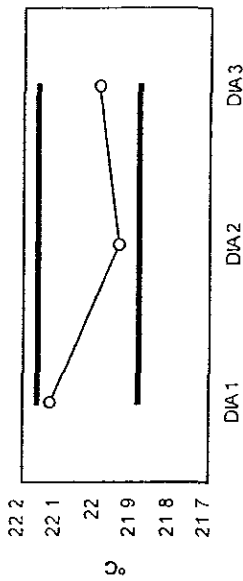
VELOCIDAD DE INYECCION DESVESTIDOR (a)
GRAFICA 12



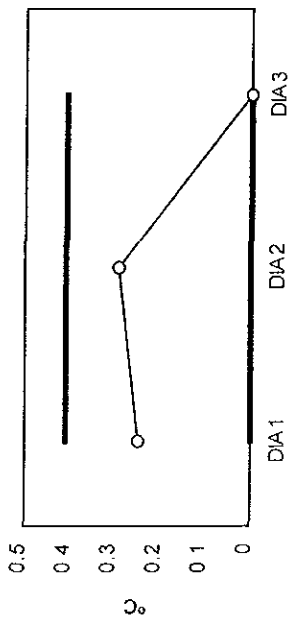
TEMPERATURA ENGARGOLADO (V.I.)
GRAFICA 13



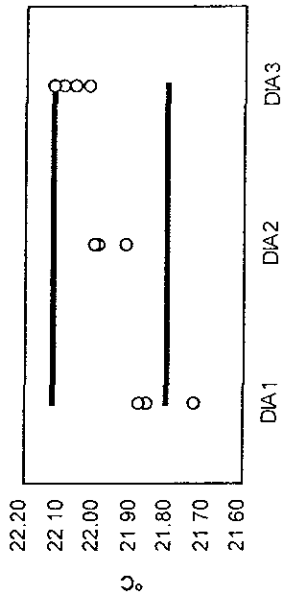
TEMPERATURA ENGARGOLADO (V.P.)
GRAFICA 14



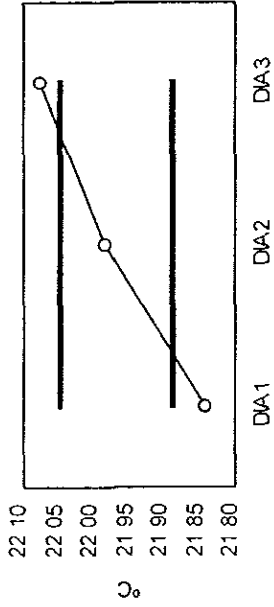
TEMPERATURA ENGARGOLADO (a)
GRAFICA 15



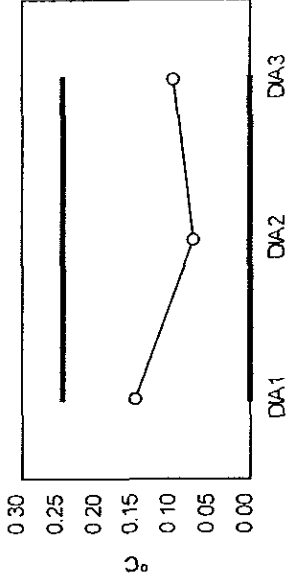
TEMPERATURA LLENADO (V.I.)
GRAFICA 16



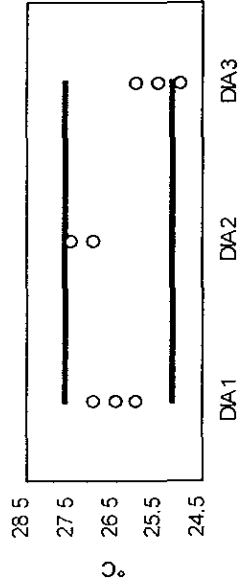
TEMPERATURA LLENADO (V.P.)
GRAFICA 17



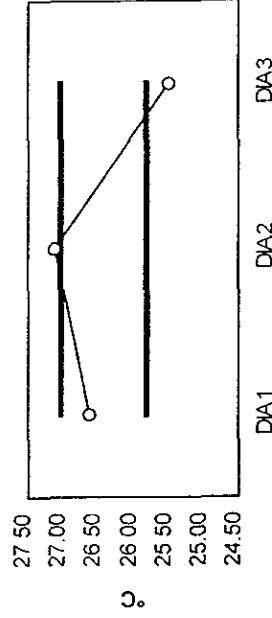
TEMPERATURA LLENADO (a)
GRAFICA 18



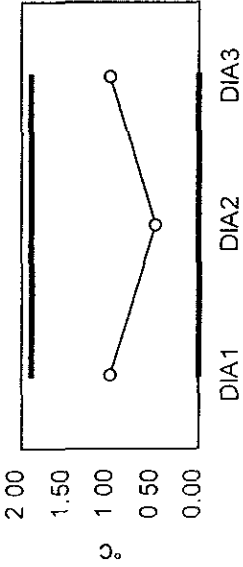
TEMPERATURA VESTIDOR (V.P.)
GRAFICA 19



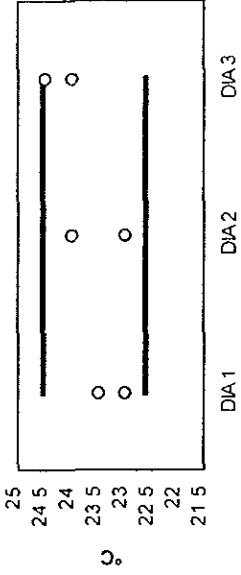
TEMPERATURA VESTIDOR (V.P.)
GRAFICA 20



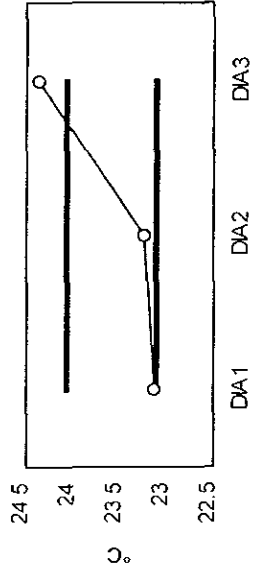
TEMPERATURA VESTIDOR (a)
GRAFICA 21



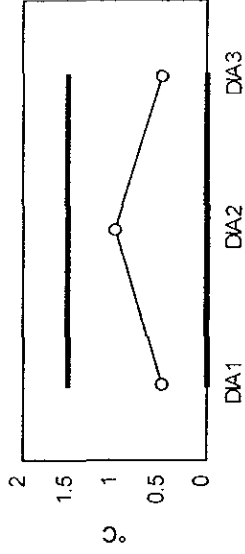
TEMPERATURA DESVESTIDOR (V.I.)
GRAFICA 22



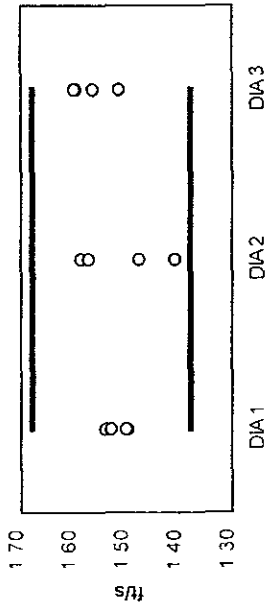
TEMPERATURA DESVESTIDOR (V.P.)
GRAFICA 23



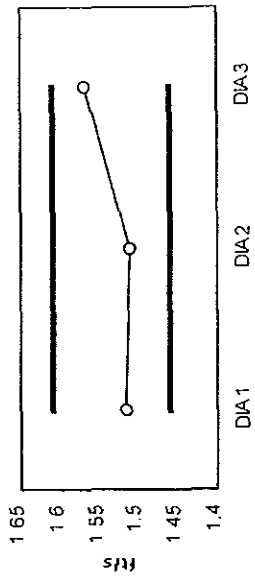
TEMPERATURA DESVESTIDOR (a)
GRAFICA 24



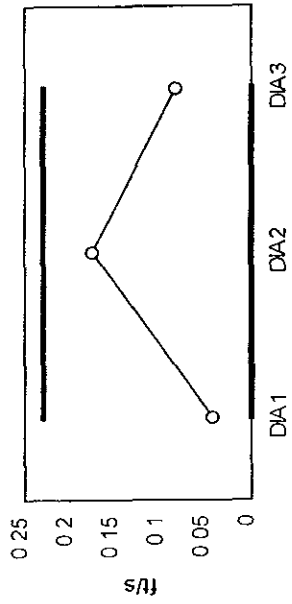
VELOCIDAD DE CAPTURA ENGARGOLADO
(V.I.) GRAFICA 25



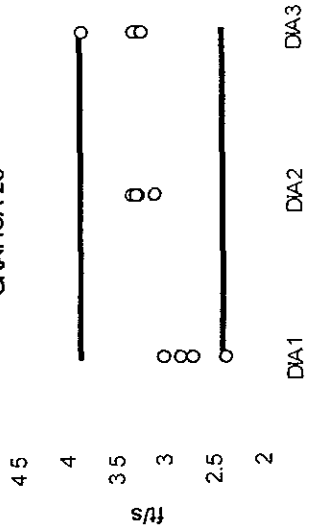
VELOCIDAD DE CAPTURA ENGARGOLADO
(V.P.) GRAFICA 26



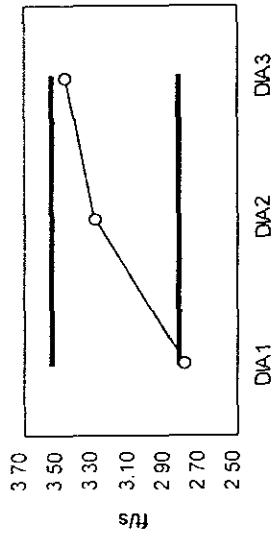
VELOCIDAD DE CAPTURA ENGARGOLADO.
GRAFICA 27



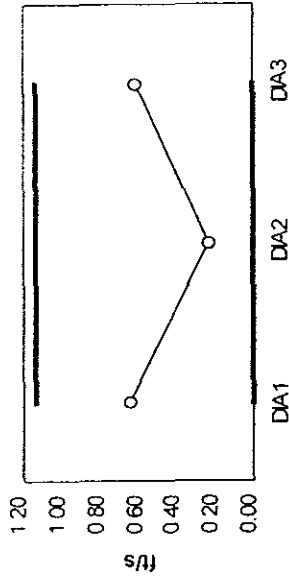
VELOCIDAD DE CAPTURA LLENADO (V.P.)
GRAFICA 28



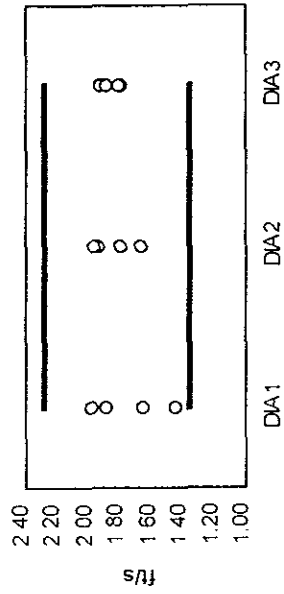
VELOCIDAD DE CAPTURA LLENADO (V.P.)
GRAFICA 29



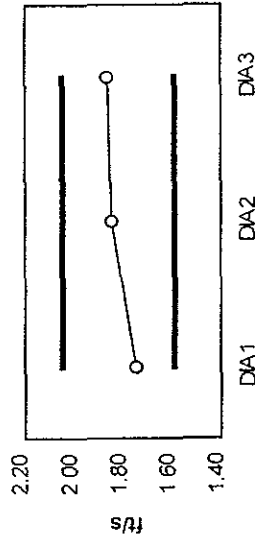
VELOCIDAD CAPTURA LLENADO (a)
GRAFICA 30



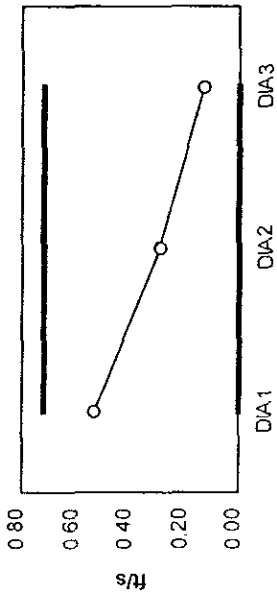
VELOCIDAD DE CAPTURA (V.I.) VESTIDOR
GRAFICA 31



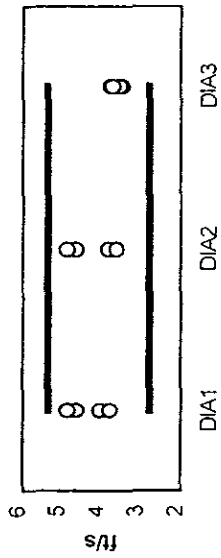
VELOCIDAD DE CAPTURA VESTIDOR (V.P.)
GRAFICA 32



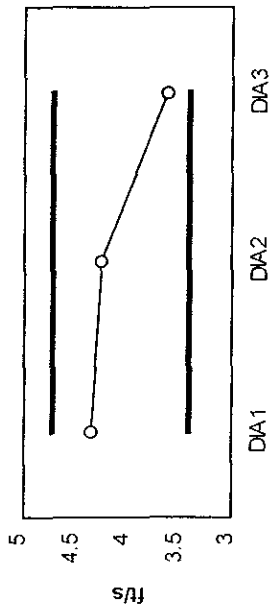
VELOCIDAD DE CAPTURA VESTIDOR (a)
GRAFICA 33



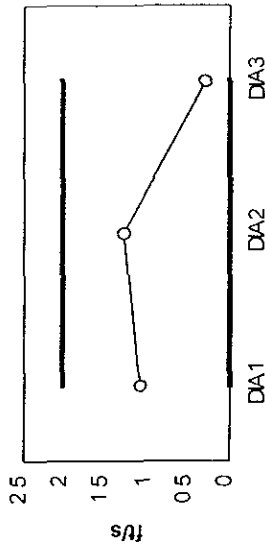
VELOCIDAD DE CAPTURA DESVESTIDOR (V.I.)
GRAFICA 34



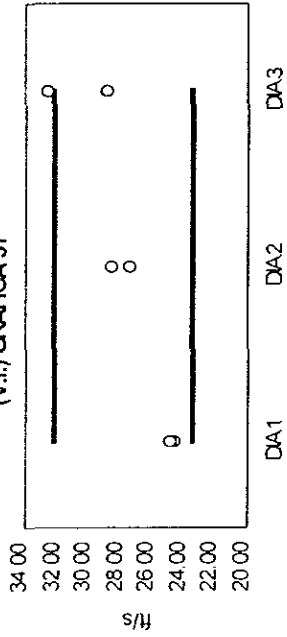
VELOCIDAD DE CAPTURA DESVESTIDOR (a)
GRAFICA 35



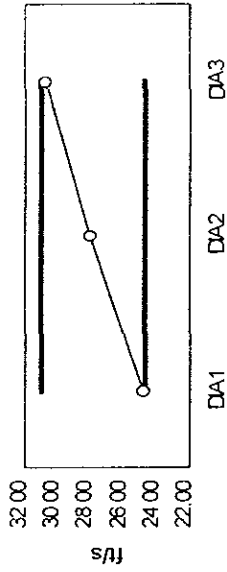
VELOCIDAD DE CAPTURA DESVESTIDOR (a)
GRAFICA 36



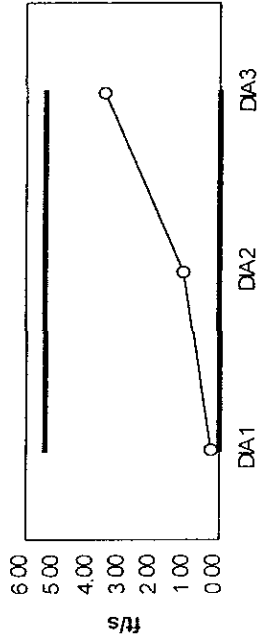
CAMBIOS DE AIRE POR HORA ENGARGOLADO (V.I.) GRAFICA 37



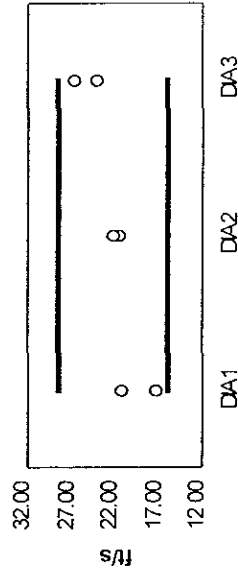
CAMBIOS DE AIRE POR HORA ENGARGOLADO (V.P.) GRAFICA 38



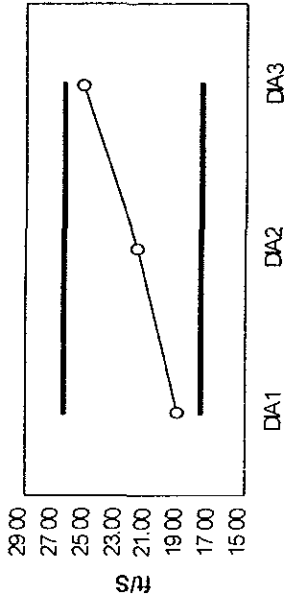
CAMBIOS DE AIRE POR HORA ENGARGOLADO (a) GRAFICA 39



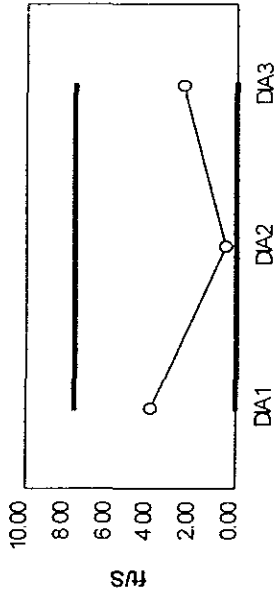
CAMBIOS DE AIRE POR HORA LLENADO (V.I.) GRAFICA 40



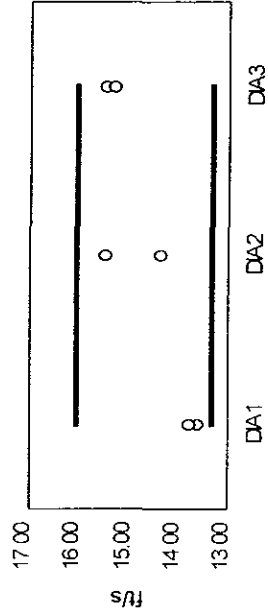
CAMBIOS DE AIRE POR HORA LLENADO (V.P.)
GRAFICA 41



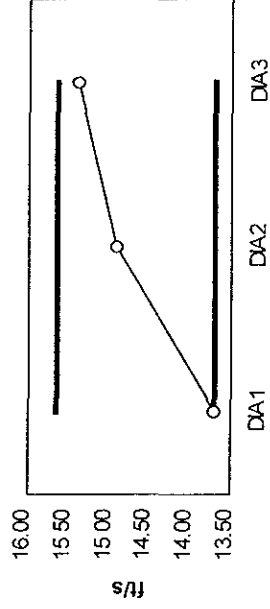
CAMBIOS DE AIRE POR HORA LLENADO (a)
GRAFICA 42



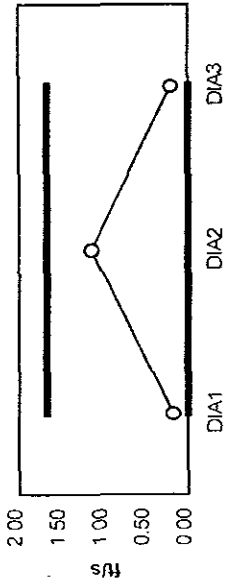
CAMBIOS DE AIRE POR HORA VESTIDOR (V.I.)
GRAFICA 43



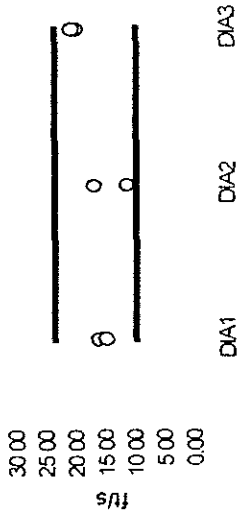
CAMBIOS DE AIRE POR HORA VESTIDOR (V.P.)
GRAFICA 44



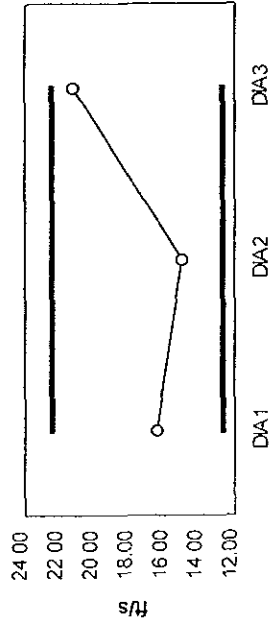
CAMBIOS DE AIRE POR HORA VESTIDOR (a)
GRAFICA 45



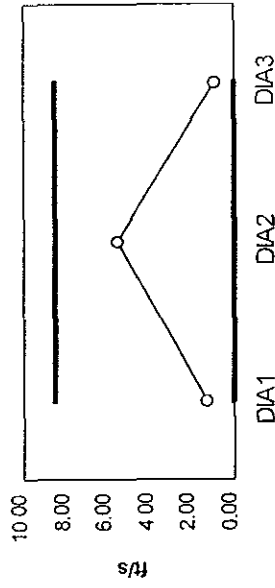
CAMBIOS DE AIRE POR HORA DESVESTIDO
(V.I.) GRAFICA 46



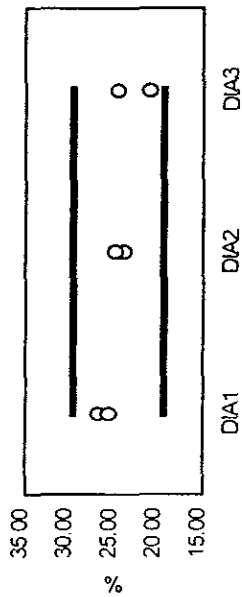
CAMBIOS DE AIRE POR HORA DESVESTIDOR
(V.P.) GRAFICA 47



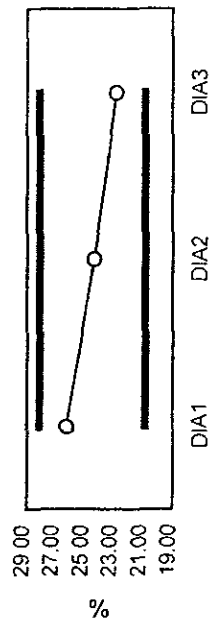
CAMBIOS DE AIRE POR HORA DESVESTIDOR (a)
GRAFICA 48



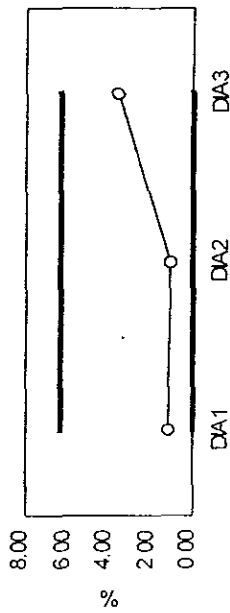
% DE RETORNOS DE AIRE POR HOR
 ENGARGOLADO (V.I.) GRAFICA 49



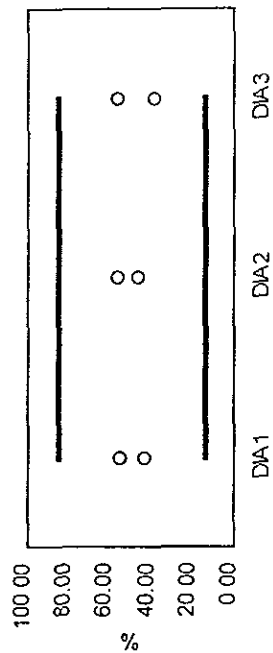
% DE RETORNOS DE AIRE POR HORA
 ENGARGOLADO (V.P.) GRAFICA 50



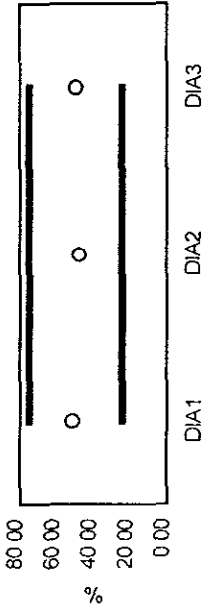
% DE RETORNOS DE AIRE POR HORA
 ENGARGOLADO (a) GRAFICA 51



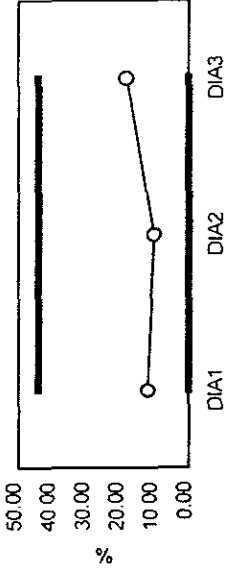
% DE RETORNOS DE AIRE POR HORA
 LLENADO (V.I.) GRAFICA 52



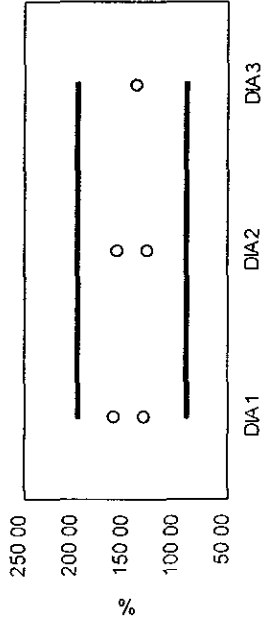
**% DE RETORNOS DE AIRE POR HORA
LLENADO (V.P.) GRAFICA 53**



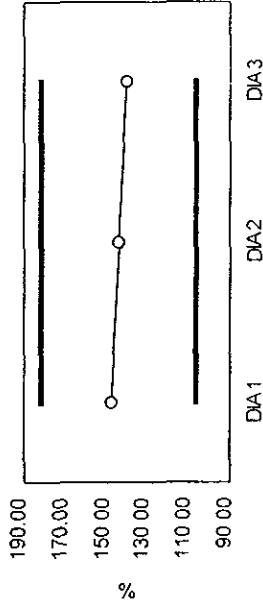
**% DE RETORNOS DE AIRE POR HORA
LLENADO (a) GRAFICA 54**



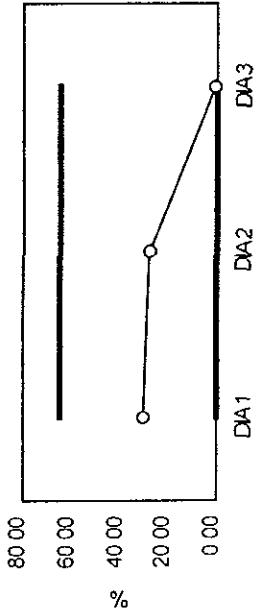
**% DE RETORNOS DE AIRE POR HORA VESTIDOR
(V.I.) GRAFICA 55**



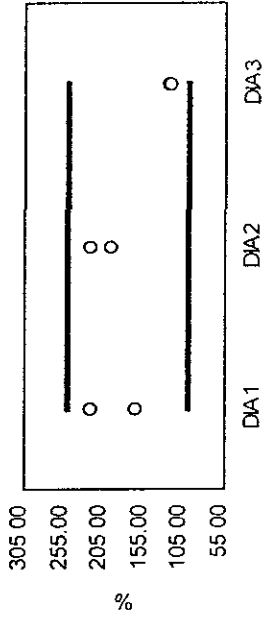
**% DE RETORNOS DE AIRE POR HORA
VESTIDOR (V.P.) GRAFICA 56**



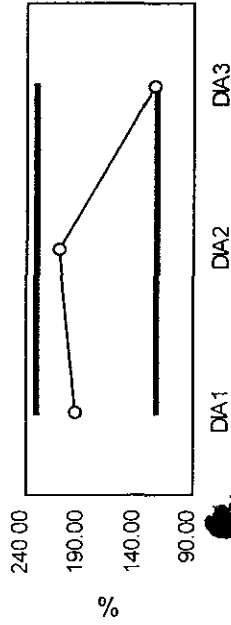
% DE RETORNOS DE AIRE POR HORA VESTIDOR (a) GRAFICA 57



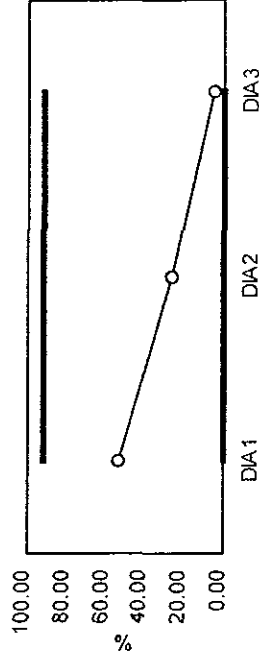
% DE RETORNOS DE AIRE POR HORA DESVESTIDOR (V.I.) GRAFICA 58



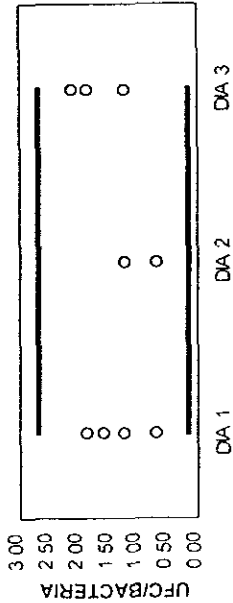
% DE RETORNOS DE AIRE POR HORA DESVESTIDOR (V.P.) GRAFICA 59



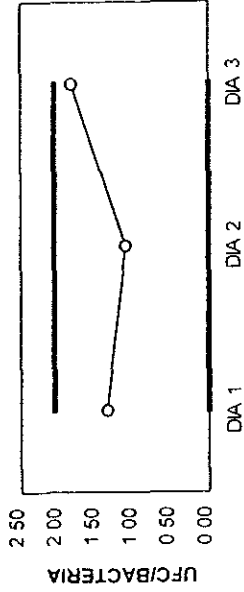
% DE RETORNOS DE AIRE POR HORA DESVESTIDOR (a) GRAFICA 60



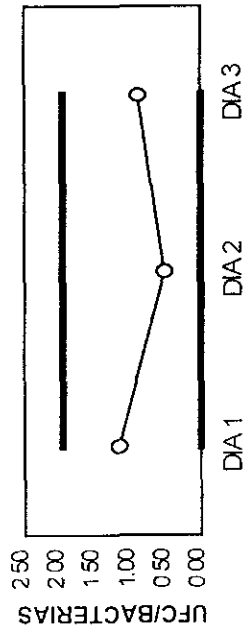
BIOCARGA VIABLE POR SITIO ENGARGOLADO
(V.I.) GRAFICA 61



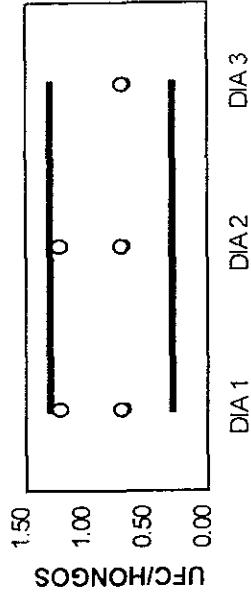
BIOCARGA VIABLE POR SITIO ENGARGOLADO
(V.P.) GRAFICA 62



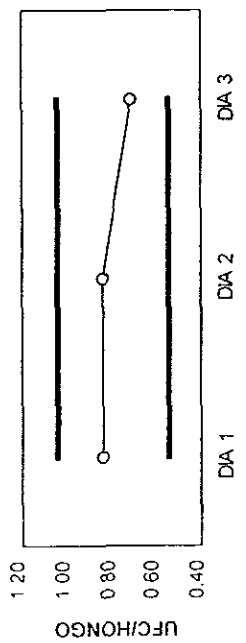
BIOCARGA VIABLE POR SITIO ENGARGOLADO (a)
GRAFICA 63



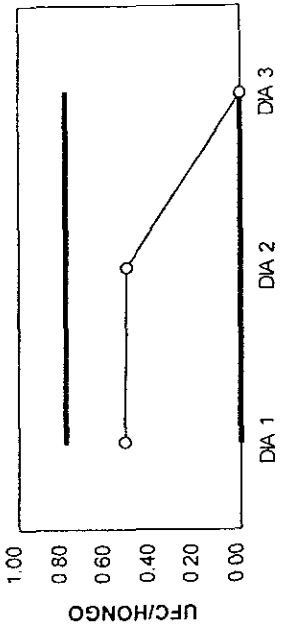
BIOCARGA VIABLE POR SITIO ENGARGOLADO (V.I.)
GRAFICA 64



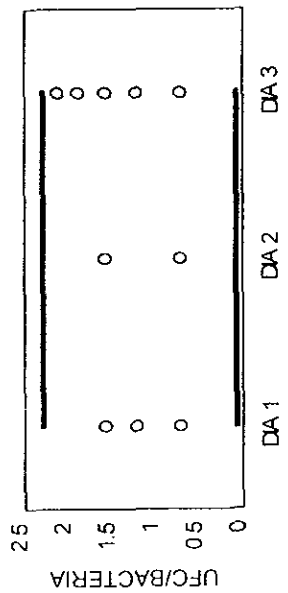
BIOCARGA VIABLE POR SITIO ENGARGOLADO (V.P.) GRAFICA 65



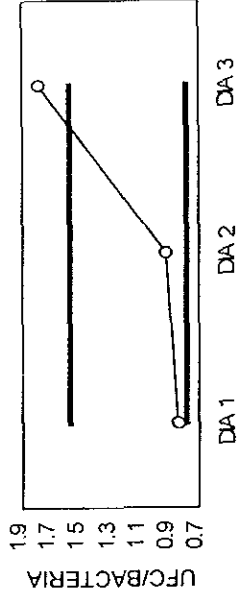
BIOCARGA VIABLE POR SITIO ENGARGOLADO (a) GRAFICA 66



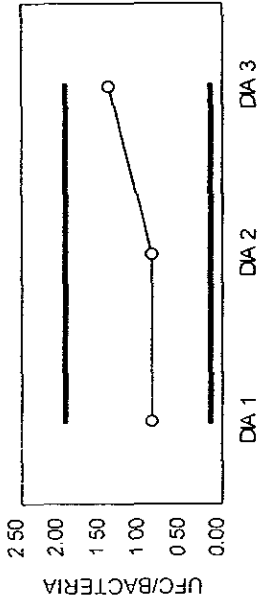
BIOCARGA VIABLE POR SITIO LLENADO (V.I.) GRAFICA 67



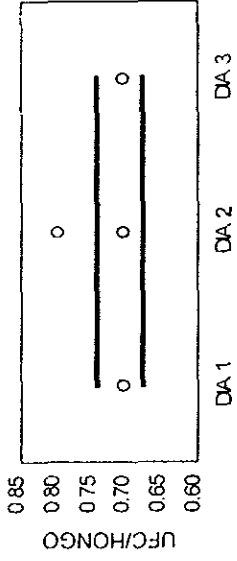
BIOCARGA VIABLE POR SITIO LLENADO (V.P.) GRAFICA 68



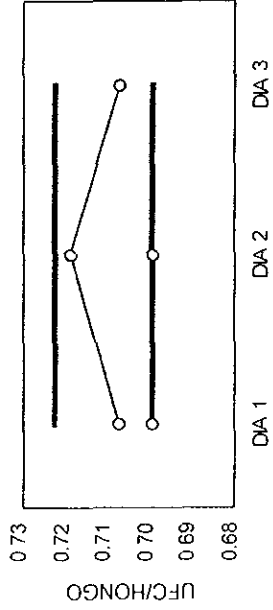
BIOCARGA VIABLE POR SITIO LLENADO (a)
GRAFICA 69



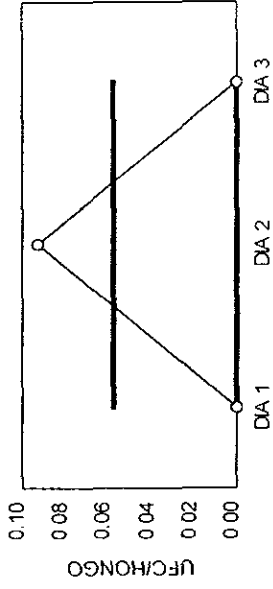
BIOCARGA VIABLE POR SITIO LLENADO (V.I.)
GRAFICA 70



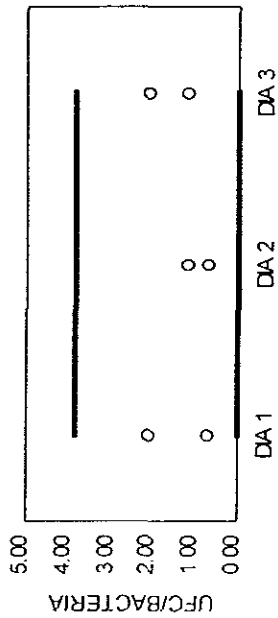
BIOCARGA VIABLE POR SITIO LLENADO (V.P.)
GRAFICA 71



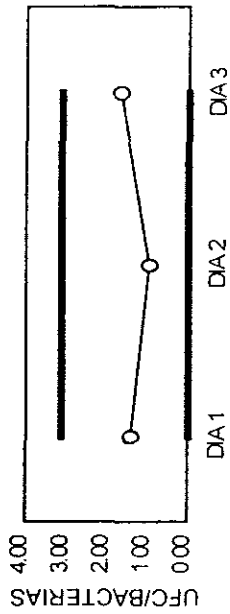
BIOCARGA VIABLE POR SITIO LLENADO (a)
GRAFICA 72



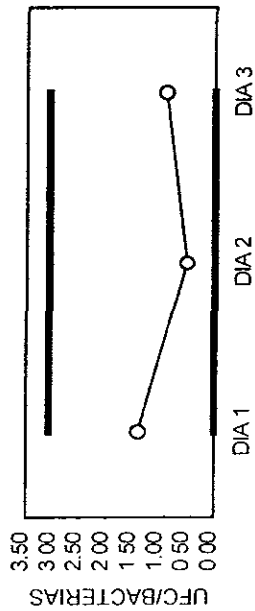
BIOCARGA VIABLE POR SITIO VESTIDOR (V.I.)
GRAFICA 73



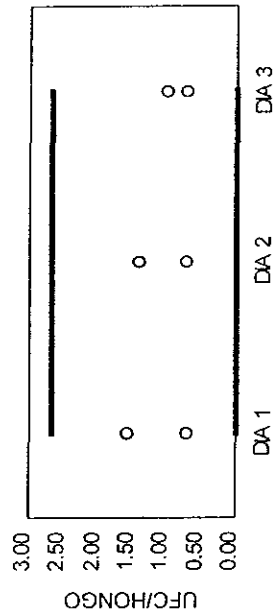
BIOCARGA VIABLE POR SITIO VESTIDOR (V.P.)
GRAFICA 74



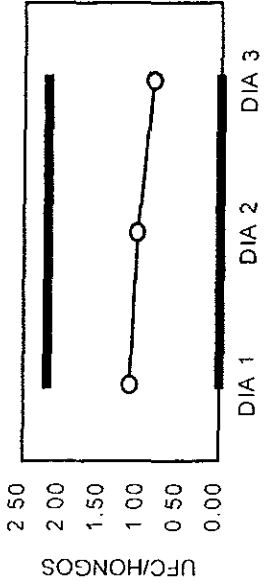
BIOCARGA VIABLE POR SITIO VESTIDOR (a)
GRAFICA 75



BIOCARGA VIABLE POR SITIO VESTIDOR (V.I.)
GRAFICA 76



BIOCARGA VIABLE POR SITIO
VESTIDOR (V.P.) GRAFICA 77



BIOCARGA VIABLE POR SITIO VESTIDOR (a)
GRAFICA 78

