



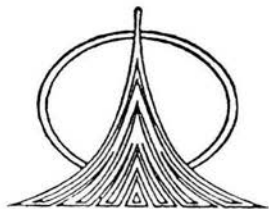
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

**“VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AIRE
DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
CASTILLO GRANADOS GUADALUPE



MÉXICO, D.F.

2004



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.



ACADEMIA NACIONAL
DE FARMACIA Y
QUÍMICA

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

CASTILLO GRANADOS GUADALUPE

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: "Validación del sistema de aire de una Planta Farmacéutica".

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	MTRA. BEATRIZ ESPINOSA FRANCO
VOCAL*	Q.F.B. ALFREDO GARZÓN SERRA
SECRETARIO	Q.F.B. ARMANDO AGUIRRE GUZMÁN
SUPLENTE	DRA. PATRICIA PARRA CERVANTES
SUPLENTE	MTRA. CONSUELO BAUTISTA ARAGÓN

Beatriz Espinosa Franco
Alfredo Garzón Serra
Armando Aguirre Guzmán
Patricia Parra Cervantes
Consuelo Bautista Aragón

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a 23 de Enero de 2004.

Roberto Cruz González Meléndez
Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ
JEFE DE LA CARRERA

SUPERIORES

JEFE DE LA CARRERA
DE Q. F. B.

DEDICATORIA

A DIOS

Por haberme dado la vida y la capacidad para poder estudiar y lograr una carrera universitaria.

A MIS PADRES

*ISAURA GRANADOS VAZQUEZ
JOSE CARMEN CASTILLO DURÁN*

A quienes doy profundamente las gracias a su esfuerzo para poder ayudarme en todo lo que necesito, por su apoyo, dedicación, entrega y confianza, por que gracias a ustedes he llegado a realizar la más grande de mis metas, ya que sin ustedes no hubiera podido culminar esta etapa de mi vida, gracias; por que esta es la mejor y más valiosa herencia que puedo recibir, así como la familia unida y sólida que han formado, LOS AMO.

A MIS HERMANOS

PEDRO, M.A. DOLORES, SUSANA, VERÓNICA Y JOSÉ LUIS

Por su apoyo y cariño, que son lo esencial para lograr las metas propuestas y superar cualquier situación adversa que se presente; por el ánimo y comprensión que en todo momento me brindan, ya que siempre que los he necesitado, ahí están. GRACIAS, por ser como son y por que siempre han estado conmigo. LOS AMO.

ALEJANDRO GRANADOS, PEDRO C. BENTTEZ

Quienes son como mis hermanos, gracias por su apoyo y animo para que siga adelante.

ABUELTOS

PEDRO CASTILLO CARDENAS (f).

Gracias por haberme enseñado que en la vida todo es posible con esfuerzo y trabajo, que para lograr lo que uno quiere tiene que luchar por ello sin dejarse vencer; por que su gran enseñanza me ha servido para poder afrontar las situaciones difíciles de la vida con valentía.

HERMILA SUAREZ

Por su apoyo y cariño y el ánimo que siempre me brinda para seguir adelante.

A MI SOBRINO

OMAR ALEJANDRO

Por que el verlo crecer y observar como día a día es capaz de poder hacer algo diferente y con mayor dificultad; es como una inspiración para seguir adelante todos los días sin dejarse vencer por nadie.

ANTONIO GUERRERO M.

Por la confianza depositada en mí y el apoyo para culminar mi carrera profesional, ya que sin ello, muchas cosas logradas no hubieran sido posible, por tu gran paciencia y el ánimo que siempre me das, GRACIAS, por tus enseñanzas, los conocimientos que me has dado y me sigues dando todos los días, por tu amor, comprensión y el poder contar contigo siempre, TE AMO.

*A las personas incondicionales que han estado conmigo en las buenas y en las malas, **ANTONIO GAMEZ, MARIO GARCÍA y CARLOS SOLIS**, a quienes agradezco el apoyo brindado y su amistad.*

A mis amigos, **ROCÍO Y PABLO**, que siempre han estado conmigo y saben cuando dar una palabra de aliento; gracias por su amistad, se que cuento con ustedes incondicionalmente.

A **IRENE PERÉZ**, por tu compañerismo, entrega y sinceridad; Gracias por tu apoyo para la culminación de mi profesión, por los conocimientos que me compartiste, por tu amistad sencillez, disponibilidad, pero principalmente por tu amistad y confianza.

A MIS MAESTROS

A todos y cada uno de los profesores que compartieron sus conocimientos y experiencia conmigo, quienes me guiaron para culminar mi carrera profesional, pero especialmente al profesor Jorge quién con su paciencia y entrega me indujo al complejo mundo de la química, al profesor Mauro Arrieta quién con su amplia experiencia profesional, personal y su gran calidad humana logra que los conceptos sean más fáciles de entender, al profesor Carlos Salvador por su apoyo y aliento para seguir adelante, al profesor Armando Aguirre Guzmán por su animo para continuar hasta el fin, a la maestra Beatriz Espinoza, que con su experiencia nos enseñó que son las ciencias farmacéuticas, al profesor Ramón Rodríguez quién con su amplia experiencia en la industria farmacéutica nos dió una visión real del mundo exterior y al mismo tiempo nos preparó para este mismo.

QFB. RAQUEL JARERO GARCÍA

Mi primer jefa, por su apoyo, enseñanza y confianza en mí, por la motivación a seguir creciendo profesionalmente y principalmente por su calidad humana; Gracias por todo.

De manera especial al **QFB. ALFREDO GARZÓN SERNA**, por haber aceptado dirigir esta tesis, por su paciencia, sus conocimientos compartidos, su tiempo y la motivación por que este trabajo fuera culminado.

A LOS SINODALES DEL PRESENTE TRABAJO

*Mtra. Beatriz Espinosa F.
Dra. Patricia Parra Cervantes
Mtra. Consuelo Bautista Aragón.
QFB: Alfredo Garzón Serna
QFB. Armando Aguirre Guzmán.*

Quienes me brindaron su tiempo y conocimientos para la revisión y culminación de este trabajo.

TECNOFARMA, S.A. de C.V.

La empresa que me brindo la oportunidad de desarrollar mi tema de tesis profesional, así como la oportunidad de empezarme a desarrollar como profesionalista, gracias.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

Gracias a mi escuela que fue como mi segunda casa y al personal que en ella trabaja (personal laboratorista, de la biblioteca, del bioterio, etc) de quienes aprendí las bases y adquirí los conocimientos para la formación de Químico farmacéutico biólogo, a mi amigo Jorge quien siempre me apoyo en la búsqueda de material bibliográfico y actividades relacionadas con la biblioteca.

U N A M

GRACIAS a la máxima casa de estudios, la Universidad Nacional Autónoma de México, mi alma mater. por darme la oportunidad de realizar una licenciatura.

TABLA DE CONTENIDO

1.- INTRODUCCIÓN	1
2.- FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA	2
2.1 VALIDACIÓN	
- Validación	3
- Tipos de validación	3
- Beneficios de la validación	3
2.2 PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN	
- Plan Maestro de Validación	4
- Protocolo	5
- Tipos de protocolos	6
2.3 SISTEMAS DE AIRE	
- Sistema crítico	6
- Sistema de aire	6
- Clasificaciones de áreas	7
* Clase 100	
* Clase 1,000	
* Clase 10,000	
* Clase 100,000	
- Tipos de flujo de aire	8
* Laminar	
* Turbulento	
* Mixto	
- Tipos de filtros y su eficiencia	11
- Unidades Manejadoras de Aire	11

2.4 ÁREAS ASÉPTICAS

- Área Aséptica	18
- Requerimientos legales que debe cumplir una área aséptica	18
- Características de un área aséptica	19

2.5 VALIDACIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS

- Protocolos de Calificación	20
- Calificación del Diseño (DQ)	
- Calificación de la Instalación (IQ)	
- Calificación de la Operación (OQ)	
- Calificación de Desempeño (PQ)	
- Reporte de validación	24
- Revalidación	24

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
---------------------------------------	-----------

4.- OBJETIVOS	26
----------------------	-----------

5.- HIPÓTESIS DE TRABAJO	27
---------------------------------	-----------

6.- PARTE EXPERIMENTAL

- MATERIAL Y EQUIPO	28
- DIAGRAMA DE FLUJO	29
- METODOLOGÍA	30

7.- RESULTADOS	31
-----------------------	-----------

8.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS	66
------------------------------------	-----------

9.- CONCLUSIONES	68
10.- BIBLIOGRAFÍA	69
11.- GLOSARIO	71
ANEXO No. 1	75

1. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo tiene como finalidad conocer las características y requerimientos que debe cumplir el sistema de aire que da servicio a una área donde se fabrican soluciones de tipo parenteral; esta forma farmacéutica tiene que cumplir con un mayor número de especificaciones regulatorias, en relación a las demás formas farmacéuticas, debido principalmente a la vía de administración que presenta, que es directamente al torrente sanguíneo, lo que implica que si no cumple con la calidad exigida, existe un elevado riesgo para el paciente que se administre este medicamento.

Uno de los aspectos importantes y primordiales en la elaboración de productos parenterales, es la calidad del aire existente en el área donde estos se fabrican y dosifican, razón por la cual, el sistema de aire es el principal encargado de dar y mantener la calidad de aire en dicha área, lo que implica que debe ser diseñado y construido cumpliendo con las especificaciones regulatorias actuales, entre las que se encuentran la calidad del aire que circula dentro del área aséptica, el control del número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente dentro del área crítica (área aséptica), obteniéndose con esto un grado de pureza ambiental muy alto, cumpliendo con aspectos como velocidad de aire ($27 \text{ m/min} \pm 20 \%$), clasificación de área (área clase 100, para partículas de 0.5 micras y mayores), partículas viables ($< 3/\text{m}^3$ bajo flujo laminar), temperatura ($18 - 23 \text{ }^\circ\text{C}$), humedad relativa (30 - 60 %), laminaridad, cambios de aire por hora (no menos de 20) y presiones diferenciales (no menos de 0,05 cm de columna de agua entre áreas asépticas y no menos de 0,12 cm de columna de agua entre área aséptica y no aséptica).

Este sistema por la importancia que tiene y el impacto directo en los procesos asépticos, es clasificado como SISTEMA CRÍTICO lo que implica que, debe ser validado para tener la seguridad de que está cumpliendo con el objetivo para el cual fue instalado (proveer aire al área aséptica con las características ambientales establecidas), por lo que en el presente trabajo, se describe el desarrollo de la validación del sistema de aire recientemente instalado en el área aséptica, desde la elaboración del protocolo de validación, hasta la ejecución del mismo, originándose al final de ello la evidencia documental de que el sistema cumple con las especificaciones de diseño e instalación para áreas asépticas; mostrando un funcionamiento óptimo en la operación del mismo, generado por los equipos instalados que son de las características y capacidades establecidas en el diseño original; el funcionamiento mostrado es el requerido para cumplir con las especificaciones del sistema, el desempeño del sistema es confiable y reproducible, ya que tiene la capacidad de mantener las condiciones ambientales establecidas para el área aséptica, cumpliendo así con los requerimientos regulatorios, obteniéndose como conclusión al final del estudio, que el sistema de aire quedó validado.

2. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA

La salud es el factor principal para el bienestar de la población, por lo que es indispensable que al llevarse a cabo la producción de medicamentos, se cumpla con todos los requisitos establecidos en el proceso de fabricación, ya que el objetivo de éstos es que tengan un efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio y no que sean un riesgo para la salud por no haber sido fabricados cumpliendo con las especificaciones y consecuentemente no tener la calidad requerida por la regulación vigente.

Para poder llevar a cabo la elaboración de un medicamento, se debe contar con áreas que posean tamaño, diseño y construcción adecuada para efectuar dichos procesos de fabricación, teniendo en cuenta la naturaleza de los componentes y la forma farmacéutica a realizar.

En el caso de los medicamentos de tipo parenteral, la regulación sanitaria establece que la manufactura, se debe realizar en áreas limpias, cuya característica principal es tener y mantener un medio ambiente con un alto grado de pureza (no más de 100 partículas de 0.5 micras y mayores). Esto es logrado con el **sistema de aire**, el cual debe establecer desde su diseño el objetivo de realizar la purificación del aire e impedir el ingreso de contaminantes al área mediante la instalación de filtros que tengan el grado de eficiencia establecido para este tipo de áreas; también deberá tener la capacidad para poder balancear el aire que ingresa a las áreas y obtener así presiones diferenciales de las áreas de producción, de tal forma que se tenga una cascada en diferenciales de presión que vaya desde el área crítica, hasta el pasillo, evitando así cualquier tipo de contaminación.

Para que esto se pueda garantizar, el **sistema de aire**, debe estar diseñado y construido de manera que cumpla con los parámetros de flujo de aire, velocidad de aire, diferenciales de presión, cantidad de partículas, humedad, temperatura y biocarga, teniendo que ser **validado** para obtener la evidencia documentada de que el sistema cumple satisfactoriamente con sus características de **diseño, instalación, operación y desempeño**, presentando consistencia y reproducibilidad en su funcionamiento, confirmando con esto que es confiable y tiene la capacidad de mantener las condiciones ambientales dentro del área aséptica, pudiéndose llevar a cabo procesos de producción de soluciones parenterales, confiablemente.

Las bases para llevar a cabo la validación del sistema de aire, se describen a continuación

2.1 VALIDACIÓN

Validación: Es la evidencia documentada que demuestra y provee un alto grado de certeza que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos. ^{1, 2, 3, 4, 5, 6}

Existen tres tipos de validación:

Validación prospectiva.- Es la validación que se lleva a cabo antes de la distribución de un producto nuevo, o de un producto existente bajo una nueva revisión del proceso de manufactura; donde varios lotes o corridas se realizan a escala de producción para demostrar consistencia y confiabilidad en los resultados.

Validación retrospectiva.- Es el estudio de resultados históricos. La validación retrospectiva es de gran utilidad para los procesos ya establecidos, los cuales se han realizado sin cambios y han proporcionado productos dentro de especificaciones durante largo tiempo. Este tipo de validación esta basado en datos acumulados durante el proceso de producción, pruebas y control de datos. La misma no debe ser considerada un sustituto a la validación de desarrollo o validación prospectiva.

Validación concurrente.- En este tipo de validación los lotes o corridas son pocos y distantes. En este caso se realiza un muestreo extenso de cada lote hasta obtener suficientes datos para demostrar confiabilidad en el proceso. ^{1, 7}

Beneficios de la Validación

En la validación de procesos o sistemas críticos, el principal objetivo es tener la seguridad de que se esta obteniendo un producto de calidad, además de que con ella también se puede tener:

- ❖ Aumento en la productividad.
- ❖ Reducción en rechazos, re-procesos y devoluciones.
- ❖ Reducción de pruebas en proceso y producto terminado.
- ❖ Investigaciones más rápidas y precisas sobre desviaciones del proceso.
- ❖ Comienzo de nuevas operaciones en una forma rápida y confiable.
- ❖ Fácil escalamiento de procesos desarrollados en planta piloto.
- ❖ Fácil desarrollo e implementación de programas de mantenimiento de equipos.
- ❖ Mejor percepción de los empleados hacia los procesos.
- ❖ Fácil implementación de sistemas automatizados. ^{1, 7}

Uno de los principales objetivos de la validación es el establecer criterios de aceptación basados en los atributos deseados, para garantizar que las especificaciones reflejen con precisión los estándares de calidad

2.2 PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN

Uno de los principales requisitos para llevar a cabo la validación de cualquier proceso o sistema crítico es, que forme parte del Plan Maestro de Validación.

El **Plan maestro de validación** es un documento cuyo principal objetivo es el establecimiento de un plan detallado de las actividades de validación de un sistema, instalación o proceso y se usa como una guía para el equipo del proyecto durante la planificación de recursos. La finalidad del plan consiste en establecer el firme compromiso de la compañía con la validación, en cuanto a buena disposición, métodos y criterios, estableciendo claramente:

- Metas y objetivos de lo que debe ser validado

- Responsabilidades y obligaciones de los diferentes departamentos.

- Programas de trabajo

- Calificación de equipos, áreas y personal

- Protocolos de validación y su aprobación

- Procedimientos de calificación y validación

- Recolección, documentación, evaluación y análisis de resultados.

- Realización de informes de calificación y validación

- Procedimientos de control de cambios ^{1,7,8}

El Plan Maestro de Validación esta constituido por las siguientes partes:

- I Política
- 1. Introducción
- 2. Responsabilidades
- 3. Productos
- 4. Instrumentos de medición
- 5. Equipos
- 6. Instalaciones
- 7. Sistemas críticos
- 8. Métodos analíticos
- 9. Procesos de manufactura
- 10. Llenado aséptico
- 11. Procesos de Limpieza
- 12. Sistemas computarizados
- 13. Personal
- 14. Proveedores
- 15. Control de cambios
- 16. Bibliografía

Para poder llevar a cabo las actividades planteadas en el Plan Maestro de Validación es necesaria la generación de protocolos.

El **protocolo** es un documento que contiene las instrucciones para llevar a cabo la validación, establece los parámetros de prueba, características del producto, criterios de aceptación de cada sistema y documenta los resultados del proceso de validación

Su objetivo principal es verificar la instalación y la operación del sistema para determinar si cumple con las especificaciones consistentemente

El protocolo prueba y documenta sistemática y lógicamente las condiciones y especificaciones que debe cumplir un equipo, sistema o proceso, desarrolla científicamente

la estrategia para la verificación de las mismas, recoge las expectativas de la organización y sirve de historial operacional del sistema, además de que provee información del proceso de validación y sirve de referencia para resolver problemas de procesos.^{1,6,7}

El protocolo se clasifica en:

Protocolo de Calificación de Diseño: Es el documento que establece la verificación sistemática y formal así como la definición de los requerimientos del elemento en cuestión (Equipo, Instalación o Sistema) en la fase inicial de un proyecto (fase de especificación).

Protocolo de Calificación de Instalación: Es el documento que establece y documenta que el equipo está instalado de acuerdo al diseño aprobado, a las especificaciones internas, requerimientos regulatorios y recomendaciones del fabricante.

Protocolo de Calificación de Operación: Es el documento que establece y documenta que el equipo puede operar según su diseño y para lo que se requiere, además que el equipo es capaz de operar repetitivamente dentro de todo el alcance de las variables del proceso. La calificación operacional es determinada después de que el equipo ha sido puesto en marcha o autorizado; las razones reales para poder realizar una calificación operacional, son operar el equipo para ser comparado contra sus especificaciones.

Protocolo de Calificación de Desempeño: Es el documento que establece, documenta y verifica todos los aspectos de desempeño de un equipo, sistema o proceso; los cuales consisten en efectuar pruebas rigurosas para demostrar que cumple con los criterios de aceptación previamente determinados, con su efectividad y reproducibilidad^{1,7,8}

2.3 SISTEMAS DE AIRE

Un sistema crítico, es aquel que tiene impacto directo en los procesos y/o productos, como los que a continuación se enlistan:⁸

- * Sistema de aire
- * Sistema de agua purificada y agua inyectable
- * Sistema de vapor
- * Sistema de aire comprimido

El **sistema de aire**, está considerado como un conjunto de componentes que se utilizan para obtener una calidad de aire requerida.

Los sistemas de aire se clasifican de acuerdo al grado de limpieza con el que se genera el aire y la limpieza requerida en las áreas de fabricación. Las especificaciones están determinadas por la naturaleza del producto que en ella se fabrica.^{6,9, 10, 11, 12.} La **clasificación de las áreas** de fabricación de medicamentos se determina en base al número de partículas no viables presentes, estas pueden ser:

Clase 100

Son aquellas áreas donde el número de partículas no mayores de 0,5 micras es menor a 100 por cada pie cúbico de aire, en este tipo de áreas se utilizan los filtros HEPA (high efficiency particle arrest) con una eficiencia del 99.995 %.

Clase 1,000

Son aquellas áreas donde el número de partículas no mayores de 0,5 micras es menor a 1,000 por cada pie cúbico de aire.

Clase 10,000

Son aquellas áreas donde el número de partículas no mayores de 0,5 micras es menor a 10,000 por cada pie cúbico de aire.

Clase 100,000

Son aquellas áreas donde el número de partículas no mayores de 0.5 micras es menor a 100, 000 por cada pie cúbico de aire.

Además de las características del aire que se está suministrando al área, es muy importante determinar que flujo esta siguiendo dicho aire, ya que este puede ser de diferentes tipos.

Flujo Laminar: Implica que todas las porciones del fluido se mueven en direcciones paralelas. La importancia de obtener un flujo laminar depende de la clasificación de área; se requiere un flujo laminar dentro de las áreas Clase 100 o más limpias que estas.^{9, 10, 11}

La función principal del flujo laminar es que permite un arrastre (en dirección del flujo) uniforme y eficaz de partículas generadas dentro del área. Se puede visualizar como suprir, en una sola dirección una masa de aire continua que desplaza contaminantes generados durante la operación, eliminándolos por medio de filtración.

El flujo laminar, para que pueda ser efectivo, depende del acabado sanitario del área, este debe de ser liso, así mismo es también importante el arreglo de los equipos, ya que todo objeto que interrumpa el camino del flujo laminar genera espacios con altas concentraciones de partículas.

Según el Federal Estándar 209E el flujo de aire en una zona a una velocidad constante a lo largo de líneas paralelas de flujo con el mínimo de turbulencia, se caracteriza por presentar alguna de las siguientes características:

Flujo Vertical: La dirección del flujo es de techo a piso.

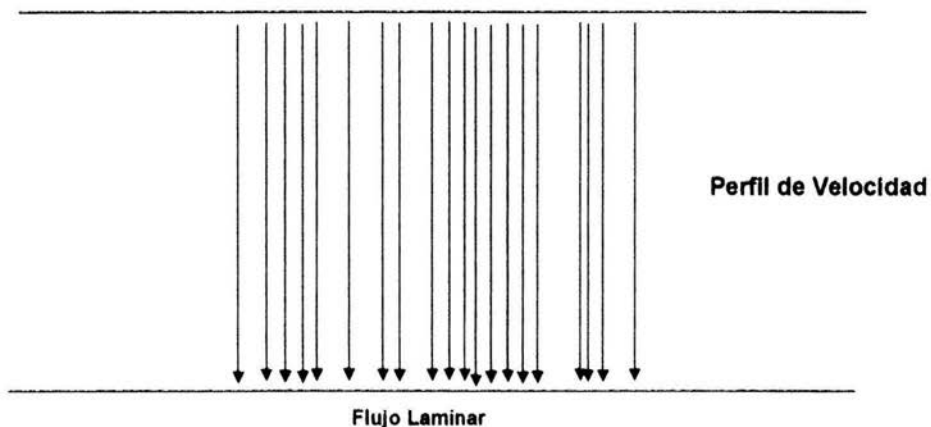
Flujo Horizontal: Por sus características de dirección, el flujo va de pared a pared opuesta, de forma horizontal.

Así mismo la NOM-059 establece una velocidad de flujo de aire en área crítica aséptica (bajo flujo unidireccional) de 27 m/min. \pm 20 % o mayor cuando las características del producto, proceso o área lo requieran.

Su eficiencia se mide por el número de partículas no viables en suspensión y no por el de microorganismos, ya que estos son absorbidos por las partículas de polvo y se conducen como tales.

Un patrón de flujo laminar se obtiene al introducir aire uniformemente a velocidad baja en un espacio confinado por cuatro lados.

Este flujo sigue trayectorias predecibles y aunque la presencia de un objeto puede romper algunos patrones de flujo, los que no se rompen transportan contaminantes, mismos que tienden a permanecer en el mismo estado hasta su eliminación.



El flujo laminar puede estar diseñado por módulos o a través de campanas.

Módulos.- Los filtros terminales HEPA pueden ser montados en módulos de filtración en una porción del cuarto o instalados cubriendo el techo completo. Si cubre solo una porción del techo, mantienen un flujo laminar en el área crítica.

El cuarto limpio puede tener filtros terminales "HEPA" cubriendo parcial o completamente el techo (con módulos de filtración) de acuerdo a su clasificación. Las rejillas de retorno pueden ser localizadas en las paredes del cuarto limpio.

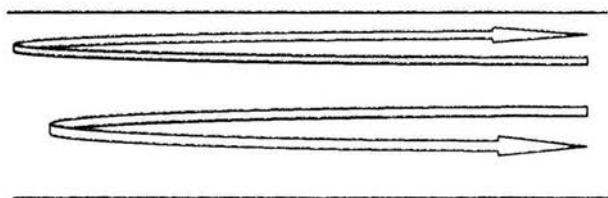
Campanas de Flujo Laminar.- Existen diversos tipos de diseños de campanas, dependiendo principalmente del uso que se le vaya a dar, de ahí que se definan como:

1.- **Aséptico:** Tiene como principal objetivo proteger el producto del operador, el flujo del aire laminar puede ser vertical u horizontal desde adentro de la cabina hacia afuera.

2.- **Laboratorio:** Tiene como principal objetivo, proteger al operador del producto, el flujo de aire laminar puede ser vertical u horizontal desde afuera hacia adentro de la cabina

3.- **Bio-aseptico:** Su principal objetivo es proteger tanto al producto como al operador, el flujo de aire laminar es vertical de arriba hacia abajo, dentro de la cabina.

Flujo Turbulento: El fluido sigue una dirección general, sin embargo la dirección de las partículas es inconsistente. Esta condición existe cuando la velocidad del flujo es excesiva. El Flujo Turbulento, por su naturaleza, permite que los contaminantes retornen al área crítica.



Flujo Turbulento

Flujo Mixto: Se refiere a que la porción crítica del cuarto debe tener flujo laminar. El resto del área puede tener flujo turbulento.

En la tabla 1, se muestran las características de las diferentes clases de aire y clasificación de áreas.⁵

Tabla 1.- Clasificación de áreas

PARTÍCULAS NO VIABLES	Clase 100 Área crítica aséptica (Bajo flujo unidireccional)	3,530 / m ³
	Clase 10,000 Área crítica aséptica (Fuera de flujo unidireccional)	353,000 / m ³
	Clase 100,000 (Área limpia)	3,530,000 / m ³
PARTÍCULAS VIABLES	Clase 100 Área crítica aséptica (Bajo flujo unidireccional)	< 3 / m ³
	Clase 10,000 Área aséptica (Fuera de flujo unidireccional)	< 20 / m ³
	Clase 100,000 Área limpia	< 100 / m ³
TEMPERATURA	18 – 23 °C	
HUMEDAD RELATIVA	30 - 60 % *	
CAMBIOS DE AIRE / HORA	No menos de 20	
VELOCIDAD DE FLUJO DE AIRE EN ÁREA CRÍTICA ASÉPTICA (BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL)	27 m/min. ± 20 % **	
PRESIÓN DIFERENCIAL	No menos de 0,05 cm de columna de agua entre áreas asépticas	
	No menos de 0,12 cm de columna de agua entre área aséptica y no aséptica.	

* O menor cuando las características del producto o proceso lo requiera

** O mayor cuando las características del producto, proceso o área lo requieran.

Las áreas limpias deben mantenerse con el número de partículas que corresponda a su clasificación, de acuerdo a la tabla anterior; recibiendo aire que haya pasado a través de filtros con el grado de eficiencia establecido en el diseño y construcción para cumplir con las especificaciones.

Tipos de filtros y su eficiencia

El aire de las áreas puede constituir una de las principales fuentes de contaminación, aunque no tendría que ser así porque existen varios métodos para proveer un aire limpio prácticamente libre de partículas y microorganismos.

El aire procedente del exterior pasa primero por un prefiltro, por lo general de lana de vidrio o tela, para retener partículas grandes y después se hace pasar por el dispositivo de limpieza más eficiente, el filtro HEPA que tienen una eficiencia de por lo menos el 99.997 % para eliminar partículas de $0,3 \mu\text{m}$ y más grandes.

El ambiente de flujo laminar provee áreas de trabajo muy bien controladas, si se observan las debidas precauciones y tomando en cuenta que toda corriente o movimiento que exceda la velocidad del aire proveniente del filtro HEPA puede producir contaminación, como toser, extender la mano para tomar un objeto u otros movimientos bruscos de los operadores.

El flujo laminar hace un barrido total del área confinada haciendo que el aire se desplace a una velocidad uniforme siguiendo líneas paralelas, a partir de un filtro HEPA que ocupa todo un costado del área. En consecuencia, el aire limpio baña el área y arrastra los contaminantes hacia el exterior. El flujo de aire puede desplazarse en dirección horizontal o vertical y puede cubrir un área limitada como una mesa de trabajo o toda una habitación, considerando una velocidad de aire de $27 \pm 20 \%$ m/min.^{9, 10, 13}

Filtros HEPA (High efficiency particle arrest) .- Este tipo de filtro tiene la característica de contener partículas de 0,05 micras o mayores, con una eficiencia de 99.97 %.¹³

Filtros ULPA (Ultra low penetration air) .- Este filtro tiene la característica de retener partículas de 0.12 micras o mayores, con una eficiencia de 99.999 %.¹³

La mayor preocupación acerca de los filtros se centra en los posibles cambios de flujo o caídas de presión y no en la posibilidad de que estos se saturen, también existe la posibilidad de que al instalarse no queden perfectamente sellados por lo que es recomendable utilizar un sello para las áreas externas.⁴

Una **Unidad Manejadora de Aire (UMA)**, es el equipo que acondiciona el aire para poder cubrir los requerimientos de calidad previamente establecidos.

Las unidades manejadoras de aire son de diseño específico (arreglo, configuración, capacidad, etc.), dependiendo del servicio a cubrir

Las unidades manejadoras de aire, mejor conocidas por sus iniciales como UMA's, se construyen en una gran variedad de tamaños y emplean tramos moderados de ductos. El calentamiento del aire se logra por medio de vapor, agua caliente o electricidad.

Existen varios tipos de UMA's:

UMA's de tipo unitario (llamadas también uni-zonas), se diseñan para una sola área y necesitan una máquina de refrigeración de conexión remota y otros medios de enfriamiento, así también una fuente de calor también de conexión remota.

Estas unidades consisten en uno o mas ventiladores centrifugos de motor, un filtro de aire que pueda limpiarse (o sea desechable), una bobina o un serpentín de agua para el aire del exterior y los controles correspondientes.

Las UMA's uni-zonas pueden ofrecer quizá mayores ventajas con un nivel de costos de instalación reducido para procesos industriales de gran magnitud en donde se requiere un control estricto de la temperatura, la humedad, los niveles de presurización y de filtración.

Las UMA's de estación central son sistemas multi-zonas que suministran aire acondicionado a diversas áreas mediante una red de ductos. Para el enfriamiento se usan serpentines refrigerantes de agua o expansión directa, o bien purificadores de aire, para el calentamiento se utilizan serpentines de vapor o agua caliente y la humidificación se efectúa por medio de boquillas de agua tipo corredera, humidificadores de bandeja, vapor, purificadores de aire o serpentines de rocío. La purificación del aire se lleva a cabo comúnmente mediante filtros desechables o reutilizables. Las UMA's de tipo multi-zonas normalmente son unidades prefabricadas para dar una capacidad que asciende a 50,000 pies³ /min., aproximadamente.

Por lo general, es preciso efectuar un análisis detallado de la instalación propuesta para elegir el equipo de aire acondicionado que mejor se adapte a un área específica en donde se requiere un funcionamiento óptimo del equipo.^{1,9,14}

Para "zonas asépticas" llamadas también "zonas ultra limpias", la unidad manejadora de aire deberá ser de diseño específico, para usos farmacéuticos.

Las unidades manejadoras de aire normalmente son construidas con lámina galvanizada de grueso calibre, siendo del tipo "panel", es decir se tiene una doble pared de lámina para proporcionar un acabado liso interior y están rellenas de poliuretano inyectado de media pulgada de espesor.

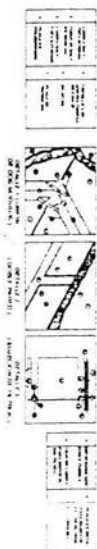
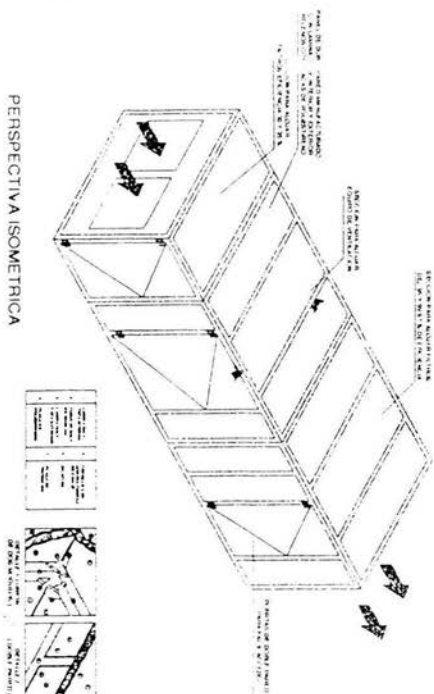
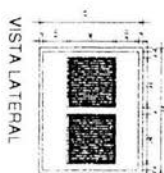
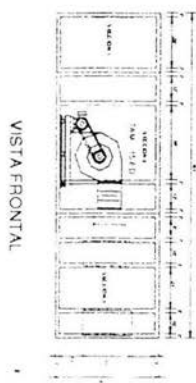
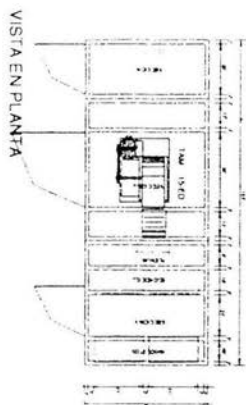
Los equipos que den servicio a áreas donde exista manejo de productos sólidos deben ser construidos para proporcionar un porcentaje muy pequeño de fuga (máximo 0.06 % L/seg. m² de superficie de la manejadora), a una presión de 1500 Pascales, equivalentes a 150 mm CA (milímetros de columna de agua).^{1,14}

Para todas las demás áreas, el porcentaje de fuga de las manejadoras debe ser de 0.7 L/seg. m² de superficie de la manejadora, a una presión de 800 Pascales, lo que es equivalente a 80 mm CA

Las unidades tendrán detalles específicos en su construcción como son las manijas y bisagras sobre las puertas de inspección, la iluminación interior de ciertas secciones, el desagüe de condensado con su charola, etc. Las pruebas finales se deberán efectuar cuando el sistema este totalmente instalado.

En la figura 1 se ilustran las partes que constituyen una manejadora de aire:

U.M.A.
 UNIDAD MANEJADORA DE AIRE
 SISTEMA DE INYECCION DE AIRE FILTRADO



LEYENDA	
1	Motor de inducción trifásico de 1/2 HP.
2	Asa de aluminio.
3	Asa de aluminio.
4	Asa de aluminio.
5	Asa de aluminio.
6	Asa de aluminio.
7	Asa de aluminio.
8	Asa de aluminio.
9	Asa de aluminio.
10	Asa de aluminio.
11	Asa de aluminio.
12	Asa de aluminio.
13	Asa de aluminio.
14	Asa de aluminio.
15	Asa de aluminio.
16	Asa de aluminio.
17	Asa de aluminio.
18	Asa de aluminio.
19	Asa de aluminio.
20	Asa de aluminio.
21	Asa de aluminio.
22	Asa de aluminio.
23	Asa de aluminio.
24	Asa de aluminio.
25	Asa de aluminio.
26	Asa de aluminio.
27	Asa de aluminio.
28	Asa de aluminio.
29	Asa de aluminio.
30	Asa de aluminio.
31	Asa de aluminio.
32	Asa de aluminio.
33	Asa de aluminio.
34	Asa de aluminio.
35	Asa de aluminio.
36	Asa de aluminio.
37	Asa de aluminio.
38	Asa de aluminio.
39	Asa de aluminio.
40	Asa de aluminio.
41	Asa de aluminio.
42	Asa de aluminio.
43	Asa de aluminio.
44	Asa de aluminio.
45	Asa de aluminio.
46	Asa de aluminio.
47	Asa de aluminio.
48	Asa de aluminio.
49	Asa de aluminio.
50	Asa de aluminio.
51	Asa de aluminio.
52	Asa de aluminio.
53	Asa de aluminio.
54	Asa de aluminio.
55	Asa de aluminio.
56	Asa de aluminio.
57	Asa de aluminio.
58	Asa de aluminio.
59	Asa de aluminio.
60	Asa de aluminio.
61	Asa de aluminio.
62	Asa de aluminio.
63	Asa de aluminio.
64	Asa de aluminio.
65	Asa de aluminio.
66	Asa de aluminio.
67	Asa de aluminio.
68	Asa de aluminio.
69	Asa de aluminio.
70	Asa de aluminio.
71	Asa de aluminio.
72	Asa de aluminio.
73	Asa de aluminio.
74	Asa de aluminio.
75	Asa de aluminio.
76	Asa de aluminio.
77	Asa de aluminio.
78	Asa de aluminio.
79	Asa de aluminio.
80	Asa de aluminio.
81	Asa de aluminio.
82	Asa de aluminio.
83	Asa de aluminio.
84	Asa de aluminio.
85	Asa de aluminio.
86	Asa de aluminio.
87	Asa de aluminio.
88	Asa de aluminio.
89	Asa de aluminio.
90	Asa de aluminio.
91	Asa de aluminio.
92	Asa de aluminio.
93	Asa de aluminio.
94	Asa de aluminio.
95	Asa de aluminio.
96	Asa de aluminio.
97	Asa de aluminio.
98	Asa de aluminio.
99	Asa de aluminio.
100	Asa de aluminio.

Fig. 1 Partes que constituyen una Manejadora de aire

Las unidades manejadoras de aire constan de las siguientes secciones: ^{1, 14}

- 1) Sección de compuertas
- 2) Sección de Pre-filtrado
- 3) Sección de filtración
- 4) Sección rectificadora
- 5) Sección de ventilador
- 6) Sección de serpentines
- 7) Sección de atenuador de ruido (silenciador)

La **sección de compuertas** de aire puede ser de tres tipos:

- a) Caja con una compuerta de aspas opuestas para controlar el volumen de aire exterior.
- b) Caja con dos compuertas para mezcla de aire exterior y aire de retorno.
- c) Caja con tres compuertas de aspas opuestas interconectadas, que separa el Aire expulsado del aire de retorno y la mezcla con aire exterior.

La **sección de pre-filtrado**, es un gabinete para alojar el banco de *pre-filtros* de baja velocidad, montados sobre un marco rígido con elementos para fijación y cambio sobre el lado sucio (normalmente sobre el lado de compuertas).

La sección debe contar con puerta de inspección, manómetro tipo diferencial magnehelic, tuberías de cobre para montaje y dos interruptores de presión diferencial que funcionen como alarma del sistema cuando se encuentra al 75% y 100% de ensuciamiento.

Los pre-filtros que se recomiendan utilizar deben ser del tipo bolsa con elemento filtrante de tela de fibras sintéticas y eficiencia de 30-35%.

La **sección de filtración** es un gabinete para alojar los filtros de alta eficiencia, montados sobre un marco rígido con elementos para fijación y cambio de filtros. La sección

debe tener una puerta de acceso lateral, manómetros magnehelic e interruptores diferenciales como en el caso de la sección de pre-filtración

Existen dos tipos de secciones de filtración:

(a) Sección para filtros tipo bolsa con eficiencia de 90 - 95%, con caída de presión inicial y final de 13/25 mm CA a flujo lleno.

(b) Sección para ultrafiltros tipo angulares de gran área de filtración, con eficiencia mayor del 95 % en prueba DOP (Dioctilftalato) con caída de presión inicial y final de 25/50 mm CA.

La **sección rectificadora**, consta de un gabinete para rectificación del flujo de aire, hecho de lámina galvanizada, con puerta de acceso lateral. Deben existir secciones intermedias y finales con tapa y abertura para conectar ductos, según se requiera. Es recomendable que estas secciones cuenten con unidades de iluminación.

La **sección del ventilador**, es un gabinete de lámina galvanizada para alojar al ventilador tipo centrífugo, de entrada doble, con rotor de aspas inclinadas hacia atrás tipo Air Foil, debe ser montado íntegramente en una base antivibratoria, el ventilador es de motor trifásico y la transmisión es de poleas y bandas. La junta flexible de lona ahulada debe ir entre el ventilador y el marco de conexión, en el interior de la sección del ventilador.

La flecha y el rotor deben estar estática y dinámicamente balanceados y seleccionados para operar por lo menos 25% abajo de la primera velocidad crítica.

Los ventiladores de aire de suministro están equipados con compuertas de aspas radiales colocadas en el cono de succión y tendrán un mecanismo para unirse a la compuerta opuesta, utilizando únicamente un actuador.

Las compuertas deben ser de diseño tal que su mecanismo permita libre movimiento con el actuador, no funcionando intermitentemente durante su operación.

El ventilador debe estar montado sobre su base integral antivibratoria que incluye el montaje del motor, esta base debe incluir tacones antivibratorios de neopreno.

Para evitar la transmisión de vibraciones a ductos, el ventilador debe estar unido interiormente al gabinete de la manejadora con una conexión flexible de lona ahulada. Esta conexión debe permitir su fácil desmontaje y reemplazo.

La **sección de serpentines**, es un gabinete de lámina galvanizada para el alojamiento de serpentines de agua fría, expansión directa o vapor, según se especifique. Los serpentines de enfriamiento con condensación de humedad (aire exterior) llevan un marco rígido de lámina de acero inoxidable 304 y una charola del mismo material, con conexión lateral en el punto más bajo, para drenar el condensado.

Las trampas del condensador van fuera del equipo con un tubo transparente de polietileno en "U" y un tapón de acceso para limpieza.

La **sección de atenuador de ruido (silenciador)**, es un gabinete de lámina galvanizada para integrarse en la unidad manejadora de aire según se especifique.

El gabinete debe incluir "panels", con material absorbente de las ondas sonoras. La densidad mínima del medio absorbente es de 100 Kg./m³ con el recubrimiento de tela de algodón para evitar la abrasión.

El silenciador debe cumplir con los siguientes requerimientos en atenuación del ruido

FECUENCIA	ATENUACIÓN
63 Hz (Hertz)	4 dB.(decibeles)
125 Hz	9 dB.
250 Hz	18 dB.

Considerando una distancia entre los elementos (paneles) de 150 mm y una longitud de 950 mm.

Puntos de uso terminal dentro del área aséptica (condiciones interiores a controlar)

- Temperatura
- Humedad relativa
- Presión (Nivel de presurización)
- Filtración (Nivel de filtración)

Unidad de filtración terminal

Son las unidades para filtración terminal con filtros tipo "HEPA" con eficiencias que pueden ser de 95%, 99.995%, 99.997% y 99.999% sobre partículas de 0.3 μ y mayores.

Se construyen con marcos de madera desflema (no aglomerado por que este se altera con la humedad), separadores de aluminio corrugado y medio filtrante de papel de microfibras de vidrio de alta resistencia a la tensión, sus sellos y uniones son a base de uretano que garantizan la unión, libre de fugas y el sello perimetral es de neopreno (4 lados del filtro).

Los filtros son probados en la planta del fabricante para verificación y cumplimiento con la eficiencia terminal requerida. Una vez que los filtros están instalados se procede a efectuar la prueba DOP (Dioctilftalato) para asegurar que NO se dañaron durante el transporte o montaje.

El gabinete de una unidad, tendrá la función de alojar el filtro HEPA, no permitir el paso del aire no filtrado y distribuirlo mediante un flujo laminar para obtener una distribución adecuada de aire en cada una de las áreas en donde se instale y esta compuesto por las siguientes secciones:

Gabinete construido de lámina negra recubierta con un anticorrosivo posteriormente con pintura epóxica, debe incluir dispositivos para poder medir la caída de presión en el filtro, sello perimetral hermético a base de aluminio, poliuretano y silicón flexible, ranura de prueba para hermeticidad de sello que permite comprobar su efectividad según el Federal Standard 209; compuerta para regulación de flujo de bajo porcentaje de fuga, cople soldado de 3/4" o para conectar la tubería para poder efectuar la prueba de DOP en campo, transformación de compuerta a ducto redondo, orejas para fijación; y elementos de fijación, un distribuidor que prácticamente es un difusor de aire convencional sin compuerta.

Cada sistema con filtración terminal tiene un gabinete que sirve como piloto para indicar permanentemente la caída de presión del filtro HEPA por medio de un indicador de presión diferencial tipo carátula (magnehelic's).

TEMPERATURA Y HUMEDAD RELATIVA (condiciones interiores del área)

Para establecer previamente las condiciones ambientales de operación, cuidando que ningún efecto de temperatura y de humedad atente contra el producto o lo ponga en riesgo alguno y si no existen otras especificaciones más estrictas, se sugiere que las condiciones sean las siguientes:

Temperatura:	18 A 23 ° C
Humedad:	30 – 60 % H. R. ⁵

Estás condiciones son las normativas para ambientes especiales como son las áreas de procesos asépticos. Es requisito que las áreas cuenten con indicadores y registradores para poder comprobar las condiciones establecidas; además se debe contar con dispositivos de "alarma" en caso de que se presente alguna falla en dichas condiciones.

Nivel de presurización:

Para el diseño de las condiciones de presurización en las áreas en donde se llevan a cabo procesos asépticos, se toma como referencia el área de mayor condición crítica.

En este caso partimos de que el nivel de presurización del área de llenado, debe ser el más alto, según la reglamentación oficial (NORMA 059) que dice: Debe haber una diferencial de presión de aire de carga positiva de por lo menos 0,05 cm de columna de agua entre áreas asépticas y no menos de 0,12 cm de columna de agua entre área aséptica y no aséptica.^{1, 5, 8, 15}

2.4 ÁREAS ASÉPTICAS

El **área aséptica** es una zona comprendida dentro de una área limpia, diseñada y construida para minimizar la contaminación por partículas viables y no viables manteniéndola dentro de límites preestablecidos.⁵

El **área crítica aséptica** es una zona dentro del área aséptica en la cual el producto, los recipientes y/o dispositivos de cierre esterilizados, están expuestos al medio ambiente.⁵

Los **requerimientos legales que debe cumplir una área aséptica (acabados y diseño)** son:^{2,5,12}

- El establecimiento debe estar localizado, diseñado, construido, y conservado de acuerdo a las operaciones que en él se efectúen, su construcción y distribución, deben asegurar la protección de los productos contra la contaminación.

- Las superficies interiores de las áreas de producción deben contar con acabados sanitarios.

- Las instalaciones de ductos de ventilación, líneas de energía eléctrica y otros servicios inherentes a las áreas de producción deben encontrarse ocultas o fuera de éstas, su ubicación y diseño debe ser tal, que permita su mantenimiento.

- Las áreas deben estar iluminadas, ventiladas y contar, en caso de que así lo requieran, con control de aire, polvo, temperatura y humedad.

- Los sistemas de ventilación y extracción de aire deben estar diseñados de tal forma que no permitan el ingreso de contaminantes externos.

- Las lámparas de las áreas de producción deben estar diseñadas y construidas de tal forma que eviten la acumulación de polvo y permitan su limpieza, deben contar con cubierta protectora lisa.

- Las presiones diferenciales de aire de las áreas de producción deben estar balanceadas de tal forma, que eviten cualquier tipo de contaminación.

- Las áreas de producción deben contar con indicadores de presión diferencial (manómetros).

- Los pasillos internos de los módulos de producción deben contar con aire filtrado.

- El sistema de aire debe controlarse de manera que cumpla con los parámetros de diseño (flujo, velocidad, diferenciales de presión, cantidad de partículas, humedad, temperatura, biocarga y ruido).

- El equipo e instalación del sistema de aire, debe ser objeto de mantenimiento y calificación de manera periódica y documentada.^{2,5}

Especificaciones equipo/sistema

Diseño: Se debe contar con dibujos, diagramas y especificaciones para todo el sistema, definiendo los rangos de operación de cada componente del sistema.

Se verificará que hayan sido tomadas las provisiones necesarias y que se efectuaron todas las pruebas de certificación y validación requeridas.

Equipo: Se debe contar con especificaciones para cada unidad del sistema, definiendo cada una de sus funciones. Una lista con ejemplos, pero no limitada, es: ventiladores, compuertas, humidificadores, sistema de enfriamiento, alarma, indicadores de presión, difusores, filtros HEPA, sellos de filtros.^{1,5}

Características de una área aséptica^{5, 6, 12, 14, 16}

Un área para que pueda ser clasificada como **aséptica**, debe cumplir con las siguientes características:

* **Calidad del aire:**.- En área crítica aséptica bajo flujo unidireccional deberán existir no más de 100 partículas no viables de 0.5 micras y mayores por pie³ (equivalente a no más de 3,530 partículas no viables de 0,5 micras por metro cúbico).

En área crítica aséptica fuera de flujo unidireccional No deben existir más de 10,000 partículas no viables de 0,5 micras y mayores por pie cúbico (equivalente a no más de 353,000 partículas no viables de 0,5 micras por metro cúbico).

* **Temperatura.**.- Debe estar en el intervalo de 18 a 23 °C

* **Humedad relativa** - Debe estar en el intervalo de 30 a 60 % H. R. (o menor cuando las características del producto, proceso o área lo requieran).

* **Presión diferencial.**- Debe cumplir con No menos de 0,02 pulgadas de columna de agua (equivalente a no menos de 0,05 cm de columna de agua) entre áreas asépticas.

* Y No menos de 0,05 pulgadas de columna de agua (equivalente a no menos de 0,12 cm de columna de agua) entre área aséptica y no aséptica.

* **Cambios de aire.**- El área debe cumplir con al menos 20 cambios de aire por hora

* **Velocidad de flujo de aire.**- La velocidad de flujo de aire en los filtros HEPA debe ser de 27 m/min. \pm 20 % (0,45 m/s \pm 20 %) o mayor cuando las características del producto, proceso o área lo requiera, tomando en consideración que la velocidad de aire pueda ser mayor, para que el área cumpla con la presión diferencial y los cambios de aire por hora.

* **Patrones direccionales de flujo.**- El sentido del flujo del aire debe mostrar que se cumple con la cascada de presión, en el caso de área crítica aséptica (bajo flujo laminar), el flujo de aire debe ser unidireccional, libre de turbulencias.^{5,9}

2.5 VALIDACIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS

La validación de un sistema de manejo de aire en la Industria Farmacéutica, es de fundamental importancia porque permite comprobar, un alto grado de seguridad y el cumplimiento de las especificaciones de desempeño preestablecidas en el proyecto.

Para poder llevar a cabo la validación de un sistema crítico, primeramente se debe desarrollar un **Plan de validación**, el cual consiste en la elaboración del protocolo de validación, la organización de las actividades a realizar, la definición del personal que va a intervenir, la planificación de los recursos a emplear y en el que se especifique la elaboración de los respectivos protocolos de calificación; todo esto con base a un procedimiento de Validación y al Plan Maestro de Validación.

Los **Protocolos de Calificación** están basados en un procedimiento para Validación de Sistemas Críticos y deben de contener lo siguiente.

Revisión y aprobación del protocolo de validación por el responsable del proceso o sistema y aprobado finalmente por el responsable de Control de calidad y el responsable sanitario.

Ejecución del Protocolo de validación

- * Calibración de instrumentos de medición
- * Programación de las Actividades a realizar
- * Determinación de los criterios de Aceptación para cada una de las partes que constituyen la Validación

- * Calificación de instalaciones y equipo
- * Calificación de Operación
- * Calificación de Desempeño

Reporte de Análisis de Resultados el cual debe contener:

- * La referencia al Protocolo de validación
- * Todos los resultados obtenidos, incluyendo las desviaciones
- * Conclusiones

* Aprobación del Reporte por el responsable del proceso o sistema y por el responsable de control de calidad.

Calificación de Diseño (DQ)

Evidencia de la revisión de la documentación generada durante la fase de diseño conceptual, funcional, ingeniería preliminar y a detalle por parte del grupo de especialistas para asegurar que el diseño proyectado cumple con las Buenas Practicas de Manufactura vigentes.

Calificación de Instalación (IQ)

Plan documentado y detallado empleado para verificar características específicas de la instalación de servicios, sistemas y equipos, confirmando que se apega a las especificaciones originales del fabricante o de un diseño vigente que ha sido previamente aprobado.

Esta basado principalmente en los documentos de Ingeniería que verifican que el sistema de aire corresponde a lo instalado y su documentación puede ser usada como una referencia formal y confiable.

Los planos de ingeniería deben presentar exactamente lo que quedo instalado físicamente, como sistema de aire.^{1, 16}

Calificación de Operación (OQ)

Plan documentado y detallado de pruebas empleadas para demostrar que el sistema opera de manera estable dentro de los niveles propios de operación.^{1, 16}

Las especificaciones que cubra el sistema de aire deberán permitir:

A) Capacidad del sistema para mantener la presión positiva en cascada bajo las condiciones normales validadas de operación.

B) Capacidad del sistema para mantener la velocidad de aire de cada filtro HEPA a la presión diferencial requerida del cuarto.

C) Capacidad del sistema para mantener el número de cambios de aire por hora requeridos para cada cuarto.

D) Capacidad del sistema para mantener la humedad relativa y temperatura de acuerdo al cuarto y al tipo de trabajo desarrollado en este.

E) Capacidad del sistema para dar el perfil de flujo de aire requerido de acuerdo al control de materia particulada, que cumpla con la especificación del cuarto requerido.

F) Capacidad del sistema para dar y mantener condiciones de asepsia requeridas para el tipo de área de que se trate.

G) Capacidad del sistema para mantener bajo control la carga microbiana dentro del área.

Los requisitos mínimos que deberá cumplir el sistema son:

1. El montaje de los filtros HEPA debe garantizar la hermeticidad entre el bastidor y el difusor respectivo.
2. El tamaño y número de filtros HEPA requeridos, así como su localización física debe ser calculada y la memoria de cálculo respectiva debe anexarse a la información general del cuarto aséptico.
3. Para el monitoreo de presión diferencial de cada cuarto se debe contar con un indicador de presión diferencial para cada uno de estos, preferentemente localizado en un tablero central y alarmas para detectar baja de presión diferencial, como mínimo para los cuartos más críticos.
4. Los filtros HEPA que se utilicen deben contar con el certificado de haber pasado satisfactoriamente la prueba DOP en las instalaciones del proveedor.
5. Para los acabados de los cuartos asépticos se requiere como mínimo resina epóxica de acuerdo a la naturaleza de los sanitizantes utilizados, para los pisos y techos se deben cumplir los mismos requisitos.
6. En el caso de requerirse campanas de flujo laminar, deben localizarse en un lugar tal que no interfieran con la cortina de aire proporcionada por cada filtro HEPA del cuarto.

7. El personal operativo y de mantenimiento deberá ser capacitado respecto al Sistema de aire y tendrá que contar con la evidencia de estas capacitaciones.

8. Los criterios de aceptación para la validación deben cumplir con el protocolo establecido para tal fin.

Calificación de Desempeño (PQ)

Plan documentado y detallado de pruebas empleadas para demostrar que un proceso es capaz de generar consistentemente un producto que cumple con las especificaciones de calidad establecidas.

Como parte de la Calificación de Desempeño del sistema de aire, se deben llevar a cabo las siguientes pruebas:

Prueba de Integridad de Filtros de Alta Eficiencia.- Verificar que a todos los filtros de alta eficiencia se le haya hecho prueba de integridad después de instalado en el equipo, por el contratista. ^{1, 10, 16}

Verificar los resultados con los de un reporte realizado por el contratista. Verificar que los filtros con resultados defectuosos se hayan reemplazado o arreglado y que este documentado en el reporte.

Clasificación de Área.- *En el área crítica aséptica (bajo flujo laminar).*- No más de 100 partículas no viables de 0,5 micras y mayores por pie cúbico, (equivalentes a no más de 3,530 partículas no viables de 0,5 micras por metro cúbico)

En área crítica aséptica fuera de flujo unidireccional.- No más de 10 000 partículas no viables de 0,5 micras y mayores por pie cúbico, (equivalentes a no más de 353, 000 partículas no viables de 0,5 micras por metro cúbico).

En área limpia.- No más de 100 000 partículas no viables de 0,5 micras y mayores por pie cúbico, (equivalentes a no más de 3, 530 000 partículas no viables de 0,5 micras por metro cúbico)

Temperatura y Humedad relativa.- La temperatura y humedad relativa deben estar en el intervalo de 18 a 23 °C y de 30 a 60 % H.R.

Cambios de aire por hora.- El área debe cumplir con al menos 20 cambios de aire por hora.

Presión diferencial (entre cuartos).- No menos de 0,02 pulgadas de columna de agua (equivalente a no menos de 0,05 cm de columna de agua) entre áreas asépticas.

No menos de 0,05 pulgadas de columna de agua (equivalente a no menos de 0,12 cm de columna de agua) entre área aséptica y no aséptica.

Velocidad de flujo de aire .- La velocidad del flujo de aire en los filtros debe ser de 27 m/min. \pm 20 %, bajo flujo unidireccional.

Para los filtros HEPA que suministran aire a las áreas, se aplica la nota de la norma NOM-059-SSA1-1993 que dice "o mayor cuando las características del producto, proceso o área lo requiera

Patrón de flujo.- El sentido del flujo de aire debe mostrar que se cumple con la cascada de presión, en el caso de área crítica aséptica bajo flujo unidireccional), el flujo de aire deberá ser unidireccional, libre de turbulencias.

Reporte de validación

El reporte de validación es el resultado derivado de la ejecución del Protocolo de Validación

Revalidación

El proceso validado deberá ser **Revalidado** cuando se realice un cambio que impacte en los estándares de calidad del sistema, proceso de producción, cambio en las especificaciones u otros factores que puedan afectar la calidad del producto.

La revalidación no debe ser evaluada sólo en función del tiempo, esto es, no debe ser realizada cuando pasa un período determinado de tiempo, más bien debe ser tomada como una actividad continua, es decir debe evaluarse la efectividad del método, a través de un programa cotidiano de calibración de instrumentos, verificación de la repetibilidad de resultados en aquellos parámetros críticos.

Un programa de Validación es por tanto, la confirmación de que no se ha presentado ningún cambio y que las condiciones de control del proceso continúan estables, de acuerdo a especificaciones y atributos de calidad previamente establecidas.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los medicamentos parenterales, son las formas farmacéuticas más delicadas que existen, debido a que su vía de administración presenta muchas ventajas, por ser inyectada directamente al torrente sanguíneo, originando con esto que el medicamento sea distribuido al cuerpo casi de manera inmediata y consecuentemente su efecto terapéutico sea rápido; aunque también tiene muchos riesgos, ya que si el medicamento no es fabricado cumpliendo estrictamente las condiciones establecidas para productos parenterales, implica que dicho medicamento no cumpla con sus especificaciones o tenga un alto porcentaje de estar contaminado, lo que significa un grave riesgo para el paciente que tenga que administrárselo, pudiéndole causar hasta la muerte.

El riesgo latente en la fabricación de medicamentos inyectables, origina el establecimiento de un mayor número de especificaciones, controles y cuidados que para cualquier otro tipo de medicamentos. Como parte de los controles rigurosos esta, el llevar a cabo la producción de estos medicamentos en áreas específicas ("*áreas asépticas*"), que estén diseñadas, construidas y mantengan sus condiciones dentro de límites preestablecidos, tales como el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente con condiciones controladas, el tipo de aire (clase), temperatura, humedad, laminaridad, presurización, entre otros parámetros importantes que influyen en la calidad del medicamento, siguiendo una serie de procedimientos normalizados de operación, reglas generales y normas establecidas en la legislación vigente.

El área aséptica, donde se lleva a cabo la producción de inyectables, tiene como principal característica, la calidad del aire presente en su medio ambiente, ya que tiene que ser de alta pureza (No más de 100 partículas no viables de 0.5 micras por metro cúbico de aire, bajo flujo unidireccional); esta característica se logra a través del sistema de aire, quien es el responsable de proporcionar y mantener las condiciones en el área, por lo que deberá tener un funcionamiento confiable y reproducible que demuestre que tiene la capacidad de dar estas características de aire, debiendo tener la evidencia documentada de su cumplimiento, a través de la validación del mismo. La validación deberá ser llevada a cabo siempre que se tenga un sistema nuevo o sí, el ya existente fue modificado en alguno de sus componentes críticos.

Teniendo como base lo antes mencionado, se realizará la validación del sistema de aire recientemente instalado para el área aséptica, mediante la cual se determinará si su diseño, construcción, operación y desempeño, cumplen con los criterios y especificaciones con los que fue diseñado y tener así la confiabilidad y reproducibilidad de que su capacidad puede generar el ambiente aséptico requerido en el área donde se producen inyectables.

4. OBJETIVOS

General

Realizar la validación del Sistema Crítico Aire del área aséptica de la planta farmacéutica, en condiciones estáticas.

Específicos

Elaborar el Protocolo de Validación del sistema crítico aire, del área aséptica, considerando los siguientes aspectos:

Calificación de Diseño del Sistema de Aire.

Calificación de la Instalación del Sistema de Aire.

Calificación de la Operación del Sistema de Aire.

Calificación del Desempeño del Sistema de Aire

Elaborar los Procedimientos Normalizados de operación relacionados con el sistema de aire.

5. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Sí para la elaboración de un medicamento inyectable es necesario que el área aséptica cuente con un sistema de aire que tenga la capacidad de proporcionar y mantener la calidad de aire en el medio ambiente y que además cumpla con lo establecido por la regulación sanitaria (clase 100 bajo flujo laminar, clase 10,000 fuera de flujo laminar, clase 100,000 en áreas limpias, temperatura de 18-23 °C, humedad de 30-60 % H.R., mínimo 20 cambios de aire por hora, velocidad de flujo de aire de 27 m/min \pm 20 %, una presión diferencial de no menos de 0,05 cm de columna de agua entre áreas asépticas y no menos de 0,12 cm de columna de agua entre área aséptica y no aséptica), entonces, por medio de la validación del sistema crítico aire, se podrá tener la evidencia documentada de que el sistema de aire recientemente instalado en el área aséptica, es reproducible y confiable, garantizándose con esto la calidad del aire que ingresa al área aséptica, obteniéndose un medio ambiente seguro para la fabricación de medicamentos inyectables.^{5, 17}

6. PARTE EXPERIMENTAL

Material y equipo

Documentación

Documentación técnica

Planos del sistema de aire

Procedimientos involucrados en el Sistema de aire

Equipo

Unidad Manejadora de Aire, marca DOVER

Anemómetro Alnor Velometer, modelo 8585, número de serie 99107026, con calibración vigente.

Manómetros de presión diferencial, marca Dwyer, calibrados.

Termohigrómetro, marca Pacific Scientific, modelo 086^a, con calibración vigente

Contador de partículas marca MALVERN, modelo APC 300A, número de serie 3217, con calibración vigente.

Velas de humo, marca MSA, lote No. 28

Cámara fotográfica, digital marca Sony, número de serie FD73

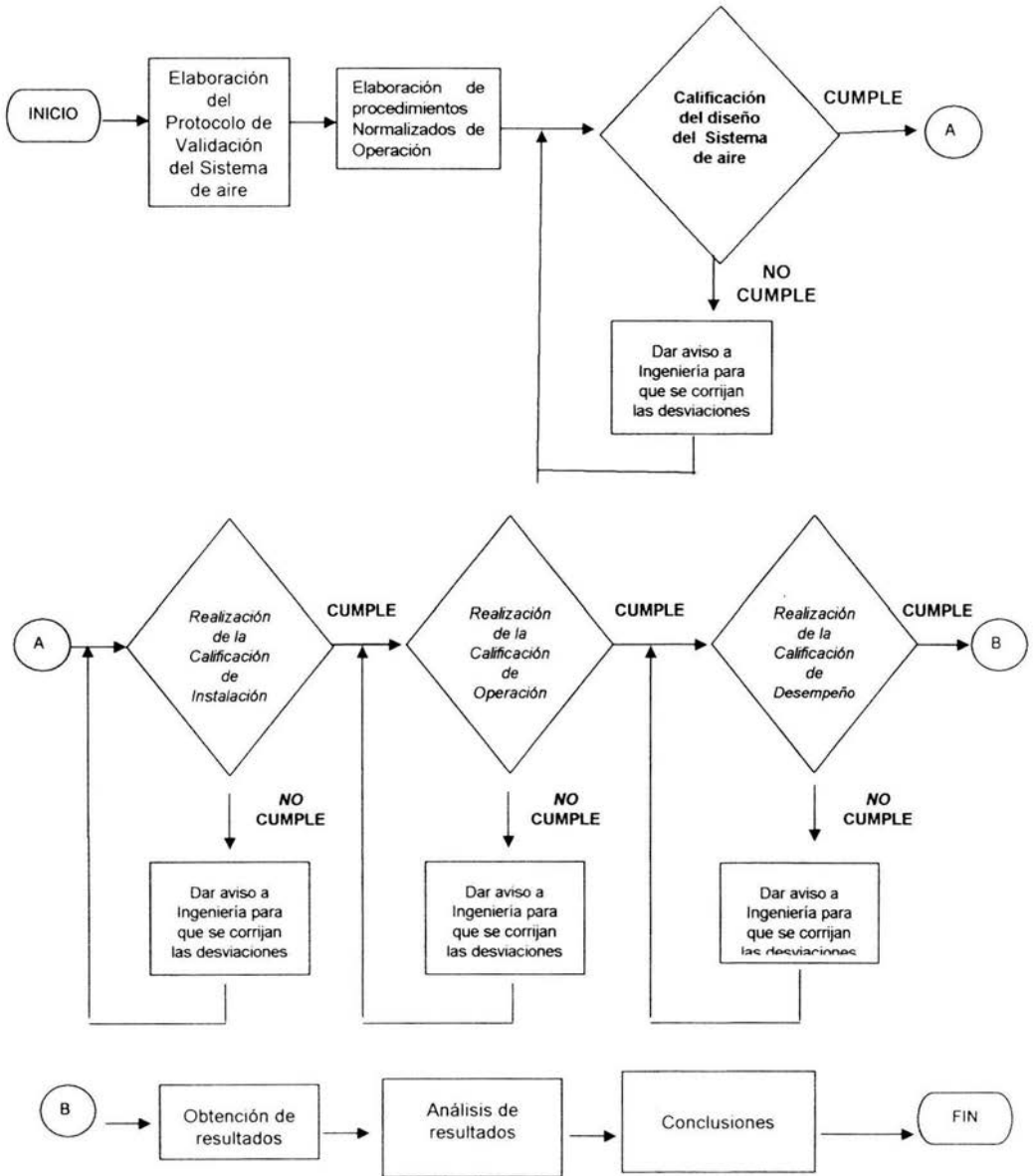
Cronómetro

Muestreador ambiental centrífugo de aire, marca biotest, numero de serie 7990.

Tiras de agar soya tripticaseína para muestreador centrífugo

Tiras de agar dextrosa sabourand para muestreador centrífugo

DIAGRAMA DE FLUJO
(Proceso de validación del Sistema de Aire)



METODOLOGÍA

1) Recopilar la documentación

Planos

Ordenes de compra

Cotizaciones

Certificados de calibración

2) Generar la documentación requerida después de la instalación del sistema

Bitácoras

Realización del Protocolo de Validación para el sistema de aire

Procedimientos normalizados de operación

3) Revisar y Aprobar el protocolo de Validación y procedimientos normalizados de operación

4) Ejecutar el protocolo de Validación

Realizar la Calificación de Diseño del sistema de aire

Realizar la calificación de Instalación del sistema de aire

Realizar la Calificación de Operación del sistema de aire

Realizar la Calificación de Desempeño del sistema de aire

Verificar la realización de las acciones correctivas (si existen) y documentarlas.

5) Recopilar los resultados obtenidos

6) Realizar el análisis de los resultados

7) Generar las conclusiones

8) Realizar el Informe de validación del sistema de aire

7. RESULTADOS

Los resultados obtenidos del trabajo realizado, se enlistan a continuación:

Elaboración del Protocolo para la Validación del Sistema de Aire

Este documento constituye la base para la realización de la validación, ya que en él se describen los puntos a evaluar y los criterios de aceptación a considerar para la determinación del resultado final.

<p style="text-align: center;">PROTOCOLO PARA LA VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AIRE</p>
--

1. OBJETIVO

Llevar a cabo la validación del sistema de aire, para obtener la evidencia de manera experimental y documentada, que el sistema de aire tiene la capacidad de proporcionar la calidad de aire requerida en el área aséptica y mantener las condiciones de asepsia, para poder llevar a cabo la producción de medicamentos parenterales.

2. ALCANCE

Este protocolo aplica a la validación del sistema de aire del área aséptica.

3. RESPONSABILIDADES

DE INGENIERIA Y MANTENIMIENTO

Verificar que el proveedor entregue el sistema de aire totalmente instalado, en adecuado funcionamiento y que cumpla con los requerimientos del diseño.

Verificar que se entregue la documentación completa, del sistema de aire.

Realizar y llevar a cabo el programa de mantenimiento preventivo.

DE PRODUCCIÓN

Asignar al personal de validación el apoyo para la realización de las pruebas.

Realizar la limpieza del área antes y después de las pruebas realizadas.

Aprobar el protocolo así como el reporte correspondiente.

DE VALIDACIÓN

Elaborar los protocolos de calificación de diseño, instalación operación y desempeño para el sistema de aire

Ejecutar y analizar las pruebas.

Reportar y emitir conclusiones de los resultados obtenidos en las pruebas establecidas en el presente documento.

4. MATERIAL Y EQUIPO

Documentación

Documentación técnica referente al equipo.

Cotizaciones referentes a la compra del equipo implicado en el sistema de aire

Ordenes de compra.

Planos del sistema de aire

Memoria de cálculo basada en el diseño del sistema de aire.

Procedimientos Normalizados de operación relacionados con el sistema de aire.

Equipo

Contador de partículas marca MALVERN, modelo APC 300A, número de serie 3217, con calibración vigente, certificado de calibración No. ICE.032.03.

Anemómetro marca ALNOR velometer, modelo 8585, número de serie 99107026, con calibración vigente, certificado de calibración No. CA186-030103.

Velas de humo, marca MSA, lote No. 28

Cámara digital marca Sony, número de serie FD73

Muestreador centrífugo de aire

Placas de agar

Tiras de agar para el muestreador centrífugo de aire

5. PROCEDIMIENTO^{1, 3, 5, 18, 19}

Llevar a cabo la **Calificación de Diseño** del sistema de aire, como a continuación se indica:

Verificar la existencia del documento original del proyecto inicial, en el que estén incluidos las especificaciones y requerimientos solicitados por la empresa, para el sistema de aire.

Verificar la existencia del contrato realizado por la empresa y el proveedor con el que se realizó la adquisición del sistema de aire.

Verificar que el documento definitivo sobre el cual trabajó el proveedor, este aprobado; dicho documento deberá contemplar los requerimientos solicitados por la regulación sanitaria, la empresa y las recomendaciones del proveedor.

Verificar la existencia de la memoria de cálculo como parte del diseño del sistema de aire.

La **Calificación de la Instalación** del sistema de aire se llevará a cabo de la siguiente manera:

Verificar la existencia de la orden de compra para el sistema de aire.

Reunir toda la documentación referente a la Instalación del sistema de aire

Planos.

Descripción del sistema de aire instalado en el área aséptica, mencionando:

Descripción de la unidad manejadora de aire.

Descripción general de la instalación de la red de ductos

Descripción y distribución física de los diferentes cubículos que forman el área aséptica

Verificar que el sistema de aire tenga instalados todos los instrumentos establecidos en el diseño original y que estos estén identificados según su función.

Verificar que el aire suministrado en el área aséptica está balanceado y sigue el flujo de aire determinado (cascada de presiones).

Verificar que estén instalados adecuadamente todos los filtros terminales, dentro del área aséptica y que estos sean HEPA.

Para llevar a cabo la **Calificación de Operación** del Sistema de aire del área aséptica se deberá llevar a cabo lo establecido en los siguientes puntos:

Verificar que el personal haya recibido capacitación en la operación del sistema de aire

Verificar que los interruptores de encendido y apagado del sistema de aire se encuentren en perfecto estado físico y de funcionamiento.

Verificar que todos los equipos que forman parte del sistema de aire, estén funcionando.

Verificar el funcionamiento de los indicadores de saturación de filtros (manómetros), en la manejadora de aire.

Verificar que en cada uno de los cuartos que forman parte del área aséptica, se hayan instalado manómetros de presión diferencial y que estén identificados.

Verificar que existan bitácoras para el registro de las presiones diferenciales de los manómetros indicadores del grado de ensuciamiento de los filtros instalados en la manejadora y de las presiones diferenciales de las áreas.

Verificar la existencia de procedimientos normalizados de operación y programas de mantenimiento preventivo para el sistema de aire.

En la **Calificación de Desempeño** del sistema de aire se verificarán los siguientes puntos:

CLASIFICACIÓN DE ÁREA

Clasificación de área aséptica y área limpia.

Colocar el sensor del contador de partículas a la altura aproximada de 50 cm. o a la altura de donde se considere se realizan las actividades en el área. Programar el contador para que calcule la clase de aire que proporciona el área según la FED STD 209E.

El número de locaciones dependerá de las dimensiones de cada área y se obtendrá de la siguiente fórmula.

$$N_L = \sqrt{A}$$

Donde: N_L = Es el número de locaciones a evaluar

A = Es la superficie del área a evaluar en metros cuadrados

CONTEO DE PARTÍCULAS NO VIABLES EN FILTROS HEPA

En la zona filtrante

Monitorear la salida de aire del filtro, colocando el sensor del contador de partículas a una distancia de 5 cm. del filtro, realizar un "barrido" por la zona filtrante el tiempo necesario para muestrear un volumen de aire de un pie cúbico (independientemente del tamaño del filtro), realizar la toma de datos por duplicado.

En la unión filtro-marco

Monitorear la unión filtro-marco, colocando el sensor del contador de partículas a una distancia de 5 cm de dicha unión, realizar un "barrido" por el perímetro el tiempo necesario para muestrear un volumen de aire de un pie cúbico (independientemente del tamaño del filtro), realizar la toma de datos por duplicado.

CONTEO DE PARTÍCULAS VIABLES

En la zona filtrante

Monitorear a la salida del aire del filtro HEPA, colocando el muestreador centrífugo de aire a una distancia de 5 cm. del filtro, realizar un "barrido" por la zona filtrante, el tiempo necesario para muestrear un volumen de aire de un pie cúbico, realizar la prueba por duplicado

Una vez realizadas las pruebas, incubar las muestras de agar soya tripticaseina a 35.0 °C por 48 hrs y las muestras de agar papa dextrosa a 25 °C por 5 días, concluido este tiempo, verificar si hay crecimiento.

En el área de trabajo

Monitorear la calidad del aire, colocando el muestreador centrífugo de aire a una altura aproximada de 50 cm. o a la altura donde el operador realiza las actividades. Programar el muestreador centrífugo para muestrear un volumen de aire de un pie cúbico, realizar la prueba por duplicado.

Una vez realizadas las pruebas, incubar las muestras de agar soya tripticaseina a 35.0 °C por 48 hrs y las muestras de agar papa dextrosa a 25 °C por 5 días, concluido este tiempo, verificar si hay crecimiento.

CAMBIOS DE AIRE POR HORA

Tomar las lecturas de la velocidad de flujo del aire que sale de cada filtro HEPA con un anemómetro y realizar los cálculos considerando las dimensiones del área.

Los cambios de aire por hora, se deberán calcular con la siguiente fórmula

$$CA/hr = \frac{(\text{Área de inyección de aire } m^2)(\text{Velocidad del aire } m/s)(3600)}{(\text{Volumen del área } m^3)}$$

Donde: CA/hr = Cambios de aire / hora

3600 = Factor de conversión de segundos a horas

VELOCIDAD DE FLUJO DE AIRE

Tomar nueve lecturas de la velocidad de aire independientemente del tamaño del filtro, colocando el sensor del anemómetro a 5 cm de distancia del filtro, conforme el siguiente diagrama:

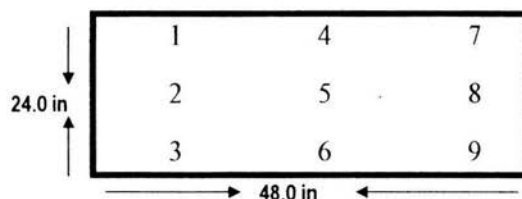


Figura No. 2.- Puntos de medición de la Velocidad de Flujo de Aire en los filtros HEPA

TEMPERATURA Y HUMEDAD RELATIVA

Colocar un sensor de temperatura y humedad relativa que esté calibrado, a la altura del área de trabajo y tomar la lectura.

PATRÓN DE FLUJO

Romper una vela de humo, dirigir el humo generado bajo filtros, rejillas y puertas de manera que se pueda observar el sentido del flujo de aire.

Para área crítica aséptica bajo flujo unidireccional, observar que se cumpla con el flujo unidireccional, es decir, que no haya turbulencia.

PRESIÓN DIFERENCIAL

Con un manómetro de presión diferencial calibrado, tomar el dato de la presión diferencial existente entre las áreas.

6. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN^{1, 4, 5, 18, 19}

Para que el sistema de aire se considere validado, deberá cumplir con los siguientes criterios de aceptación.

Para la Calificación de Diseño

El proyecto con el que se trabajará, deberá estar autorizado por el personal determinado por la empresa.

Previo a la realización del proyecto, se deberá firmar un contrato con el proveedor.

La instalación del sistema de aire, no deberá ser aceptada si antes el proveedor no ha presentado la memoria de cálculo correspondiente.

Para la **Calificación de Instalación** del sistema de aire se tienen los siguientes criterios de aceptación:

Debe existir la Orden de compra que ampare la adquisición del sistema de aire.

Debe estar completamente instalado el sistema de aire, es decir que no le falte ninguno de sus componentes y además debe estar de acuerdo al proyecto inicial.

El proveedor debe entregar toda la documentación técnica relacionada con el sistema de aire, esto es:

Documento definitivo aprobado sobre el cual se instaló el sistema de aire

Memoria de cálculo

Manuales de información técnica de los equipos instalados

Los planos del sistema de aire, deberán estar autorizados y presentar exactamente lo que se tiene instalado físicamente.

El sistema de aire debe tener instrumentos de medición de presiones diferenciales y contar con bitácoras para el registro de las estas, (tanto en manejadoras como en áreas).

El sistema de aire debe estar balanceado y contar con su informe correspondiente.

Los filtros instalados deben ser los requeridos para áreas asépticas. (HEPA, Eficiencia 99.99%) y tener certificados del fabricante.

La **Calificación de Operación** del sistema de aire, debe cumplir los siguientes criterios de aceptación.

Deberá estar capacitado todo el personal relacionado con el sistema de aire y tener la evidencia de la capacitación recibida.

El sistema de aire debe funcionar adecuadamente en cada una de las partes que lo constituyen (encendido, apagado y funcionamiento en general).

Todos los instrumentos instalados como parte del sistema de aire, deben estar calibrados.

El sistema de aire debe contar con su programa de mantenimiento preventivo y con sus correspondientes procedimientos normalizados de operación.

Calificación de Desempeño del sistema de aire, debe cumplir los siguientes criterios de aceptación.

Clasificación de área aséptica y área limpia :

Área crítica aséptica bajo flujo unidireccional.- No más de 100 partículas no viables de 0,5 micras y mayores por pie cúbico (equivalente a no más de 3 530 partículas no viables de 0,5 micras por metro cúbico) en área crítica aséptica bajo flujo unidireccional.

Área aséptica de dosificado y enfriamiento.-No más de 10 000 partículas no viables de 0,5 micras y mayores por pie cúbico (equivalente a no más de 353 000 partículas no viables de 0,5 micras por metro cúbico), en área crítica aséptica fuera de flujo unidireccional.

En áreas asépticas de desvestidor y vestidor.- No más de 100 000 partículas no viables de 0,5 micras y mayores por pie cúbico (equivalente a no más de 3 530 000 partículas no viables de 0,5 micras por metro cúbico) en áreas limpias.

Conteo de partículas no viables en filtros HEPA.

No más de 100 partículas no viables de 0,5 micras y mayores por pie cúbico (equivalente a no más de 3 530 partículas no viables de 0,5 micras por metro cúbico) en área crítica aséptica bajo flujo unidireccional. Se aplica este criterio en filtros HEPA (considerando que a 5 cm. bajo el filtro se tiene flujo unidireccional).

Conteo de partículas viables en filtros HEPA.

Área crítica aséptica bajo flujo unidireccional (área clase 100) deberá haber un número menor a 3 partículas viables por metro cúbico

Área aséptica fuera de flujo unidireccional (clasificada como área clase 10, 000), deberá haber un número menor a 20 partículas viables por metro cúbico.

Área limpia (clasificada como área clase 100, 000), deberá haber un número menor a 100 partículas viables por metro cúbico.

Cambios de aire por hora.

El área debe cumplir con al menos 20 cambios de aire por hora.

Velocidad de flujo de aire

La velocidad del flujo de aire en los filtros HEPA debe ser 27 m/min. \pm 20 % (0,45 m/s \pm 20 %) bajo flujo unidireccional.

Para los filtros HEPA que suministran aire a las áreas, se aplica la opción de la NOM-059-SSAI-1993 que dice "o mayor cuando las características del producto, proceso o área lo requiera", tomando en consideración que la velocidad del aire podrá ser mayor, para que las áreas cumplan con la presión diferencial y los cambios de aire por hora.

Por ningún motivo se aceptará un filtro, cuya velocidad sea menor de 0,36 m/s

Temperatura y Humedad relativa

La temperatura y humedad relativa deben estar en el intervalo de 18 a 23 ° C y 30 a 60 % HR.

Patrón de flujo

El sentido del flujo de aire debe mostrar que se cumple con la cascada de presión, en el caso de área crítica aséptica (bajo flujo unidireccional), el flujo de aire deberá ser unidireccional, es decir en una sola dirección y libre de turbulencias.

Presión diferencial

No menos de 0,02 pulgadas de columna de agua (equivalente a no menos de 0,05 cm. de columna de agua) entre áreas asépticas.

No menos de 0,05 pulgadas de columna de agua (equivalente a no menos de 0,12 cm. de columna de agua) entre área aséptica y no aséptica.

Vigencia

La vigencia de la evaluación, será de doce meses contados a partir de la fecha de realización de las pruebas o antes si se presenta alguna causa que justifique evaluación inmediata ^{9 8 20}

8.2 Elaboración del Informe de Validación del Sistema de Aire

Este documento contiene los resultados obtenidos después de llevar a cabo la ejecución del protocolo de validación del sistema de aire, así como el análisis de los mismos y la conclusión final.

<p style="text-align: center;">INFORME DE LA VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AIRE</p>
--

1. OBJETIVO

Reportar los resultados obtenidos de acuerdo al Protocolo de validación del sistema de aire, para demostrar de manera experimental y documentada que el sistema de aire del área aséptica, proporciona la calidad de aire requerida para la fabricación de soluciones inyectables.

2. RESULTADOS

El presente informe fue generado de los resultados obtenidos en la validación del sistema de aire del área aséptica

Este informe esta basado en el "**Protocolo para la Validación del Sistema de Aire**"

De la **calificación de diseño**, se obtuvieron los siguientes resultados:

Se verificó la existencia de la documentación solicitada en el protocolo, llevándose a cabo la revisión de la misma con la obtención de los siguientes resultados:

Tabla No. 2.- Revisión de la documentación generada para el sistema de aire, durante el diseño del mismo.

VERIFICACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN				
DESCRIPCIÓN	CUENTA CON LA INFORMACIÓN		DICTAMEN	REVISÓ
	SI	NO		
Proyecto Inicial	✓		CUMPLE	G. Castillo
Descripción y cotización del sistema de aire proporcionado por el proveedor	✓		CUMPLE	G. Castillo
Cotización propuesta por el proveedor	✓		CUMPLE	G. Castillo
Contrato realizado proveedor-empresa	✓		CUMPLE	G. Castillo
Memoria de cálculo para el sistema de aire	✓		CUMPLE	G. Castillo
Planos del sistema de aire a instalar	✓		CUMPLE	G. Castillo

De la ejecución de la Calificación de Instalación se obtuvo la siguiente información :

Previo a la realización de la instalación del sistema de aire, se generó la orden de compra.

Toda la documentación que se fue generando antes, durante y después de la instalación del sistema de aire, fue evaluada, creándose con ella un archivo, localizado en el área de Ingeniería.

Para un mayor conocimiento de la Instalación del sistema de aire, se cuenta con planos detallados de las dimensiones de los ductos, la ubicación exacta de cada uno de ellos, la identificación correcta de los ductos de inyección y de extracción (o retorno), la cantidad de aire que pasa en ellos, etc. la cual se puede apreciar en el plano del anexo 1.

El sistema de aire instalado, es controlado por ventiladores centrífugos, una unidad manejadora de aire (uma) y un condensador, está diseñado para mantener el área con presión positiva respecto a zonas adyacentes o pasillos y a su vez suministrar aire de la calidad especificada para áreas asépticas.

La **Unidad manejadora de aire** instalada, es de diseño tipo modular, en las secciones de filtros tiene colocado un manómetro para indicar el nivel de saturación de partículas en los filtros dentro de cada una de las secciones que la integran.

La inyección y extracción de aire suministrado en el área aséptica, es a través de una red de ductos, la cual se puede apreciar en el plano del anexo 1.

Para el área aséptica, se instaló un **sistema de flujo laminar** construido de lámina de acero inoxidable con filtros de 99.99 % en partículas de **0.3 micras**.

Se cuenta con rejillas de inyección y extracción de aire, estratégicamente instaladas para asegurar las condiciones ambientales dentro del área.

La manejadora de aire, da servicio a los siguientes cuartos que son los que constituyen el área aséptica: (figura 3).

- Dosificado
- Enfriamiento
- Vestido
- Desvestido

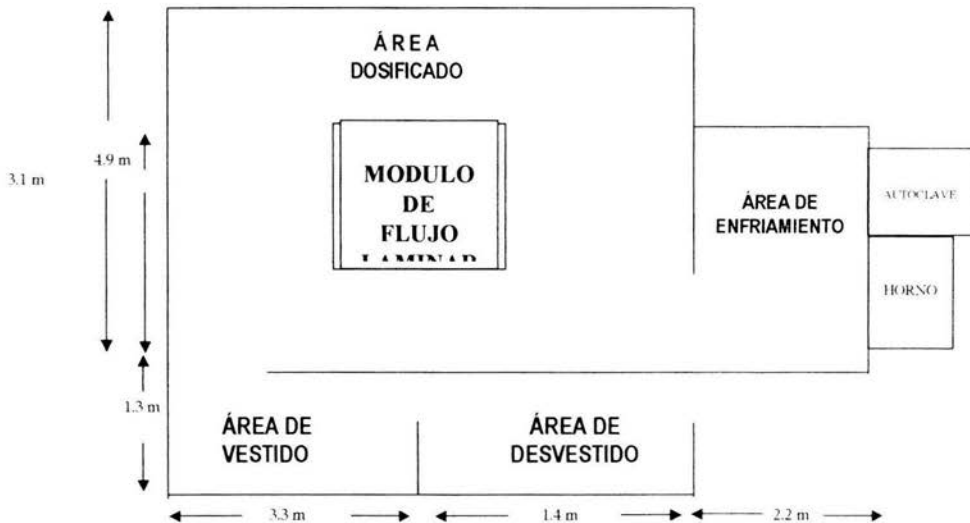


Figura No. 3 Distribución e identificación de cuartos que constituyen el área Aséptica

El sistema de aire cuenta con instrumentos de medición por medio de los cuales se puede evaluar la diferencial de presión del área de dosificado con respecto a las áreas adyacentes, estos instrumentos están identificados según el área en la que están registrando la presión diferencial, así mismo, cuentan con un código interno.

Se llevó a cabo la verificación de la instalación de los filtros terminales HEPA en el área aséptica, corroborando los datos del certificado entregado contra el que tenía el filtro a instalar.

Al final de la calificación de instalación, se reunió y reviso la siguiente información:

Tabla No. 3.- Revisión de la documentación generada para el sistema de aire, durante la calificación de instalación

CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN				
DESCRIPCIÓN	CUENTA CON LA INFORMACIÓN		CUMPLE	VERIFICÓ
	SI	NO		
Orden de compra	✓		✓	G. Castillo
Manuales referentes al sistema de aire	✓		✓	G. Castillo
Planos finales del sistema de aire	✓		✓	G. Castillo
Localización de manejadora	✓		✓	G. Castillo
Localización de filtros en la manejadora	✓		✓	G. Castillo
Localización de filtros terminales	✓		✓	G. Castillo
Recorrido de ductos	✓		✓	G. Castillo
Velocidades de aire y dirección de flujo	✓		✓	G. Castillo
Certificados de filtros HEPA	✓		✓	G. Castillo
Reporte de balanceo de aire	✓		✓	G. Castillo
Bitácora para registro de presiones diferenciales en los filtros de la manejadora	✓		✓	G. Castillo
Instalación de manómetros para determinación de presiones diferenciales en las áreas.	✓		✓	G. Castillo
Bitácora para registro de presiones diferenciales en las áreas	✓		✓	G. Castillo

OBSERVACIONES _____

Los equipos que forman el sistema de aire tienen las siguientes características:

EQUIPO: Unidad manejadora de aire		CÓDIGO : UMA-01
ÁREAS A LAS QUE DA SERVICIO : Área Aséptica		
EQUIPO	DESCRIPCIÓN	REALIZÓ
UNIDAD MANEJADORA DE AIRE		
Marca	DOVER	G. Castillo
Modelo	01	G. Castillo
Características eléctricas	220 v / 3 F / 60 Hz	G. Castillo
Flujo nominal de suministro	2,145 CFM	G. Castillo
Características detalladas de su funcionamiento	Aquí es donde se lleva a cabo el inicio del proceso. El aire es captado del medio ambiente y posteriormente se mezcla con el ya existente (80 % de aire que ya esta en el área con 20 % de aire que se regenera del medio ambiente) La entrada del aire se regula por medio de compuertas al momento de que el sistema es balanceado.	G. Castillo
Sección de Prefiltrado		
De cuantos filtros consta	8	G. Castillo
De que características	35 % - 40 % de eficiencia ASHRAE, Tipo PLEAT	G. Castillo
Tiene manómetro, de que tipo	Sí Columna de agua (DWYER)	G. Castillo
Sección de Enfriamiento		
Marca	LUWA o similar	G. Castillo
Modelo	1 - DX - 29 " - 22 " - MC	G. Castillo
VENTILADOR		
Marca	Airequipos	G. Castillo
Tipo (Sí es centrífugo, Rotativo o paletas axiales hacia atrás, hacia delante)	Air Foil	G. Castillo
Serie	3000	G. Castillo
Tamaño	3012 SWSI	G. Castillo
Cantidad de flujo de aire	2,145 CFM	G. Castillo
RPM	3,756 RPM	G. Castillo

Motor		
Marca	SIEMENS	G. Castillo
HP	5.0 HP	G. Castillo
Voltaje	220 V / 3 F / 60 Hz	G. Castillo
Velocidad del motor	3475 CFM	G. Castillo
Verifique el estado de las chumaceras, (los tornillos opresores de collar sobre la flecha del abanico, deberán estar bien apretados)	Buen estado	G. Castillo

EQUIPO: <u>Unidad manejadora de aire</u>		CÓDIGO: <u>UMA-01</u>
ÁREAS A LAS QUE DA SERVICIO: <u>Área Aséptica</u>		
EQUIPO	DESCRIPCIÓN	REALIZÓ
Sección de Filtración		
De cuantos filtros consta	1 Pieza	G. Castillo
Eficiencia	95 %	G. Castillo
Tipo	Bolsa	G. Castillo
Tiene manómetro, de que tipo	Sí Columna de agua (DWYER)	G. Castillo
VENTILADOR (sección de pleno final)		
Marca	Airequipos	G. Castillo
Modelo	3000	G. Castillo
Serie	30049702	G. Castillo
Tamaño	3012	G. Castillo
Volumen	2145 PCM	G. Castillo
R.P.M.	3756	G. Castillo
Poleas ventilador (diámetro y ranuras)	4¼" de φ Ext.	G. Castillo
Motor		
Marca	SIEMENS	G. Castillo
Modelo	LR39020	G. Castillo
Serie	J96T0005 53	G. Castillo
Potencia en HP	5	G. Castillo
Características eléctricas	220 V / 3 F / 60 Hz	G. Castillo
R.P.M.	3475	G. Castillo
Amperaje	12.6 - 12.21 / 6.3 - 6.1	G. Castillo

EQUIPO: <u>Unidad manejadora de aire</u>		CÓDIGO : <u>VI - 01 INYECCIÓN DE AIRE</u>
ÁREAS A LAS QUE DA SERVICIO : <u>Flujo Laminar Área Aséptica</u>		
EQUIPO	DESCRIPCIÓN	REALIZÓ
Ventilador		
Marca	Airequipos	G. Castillo
Modelo	3000	G. Castillo
Tamaño	3016 SWSI	G. Castillo
Volumen	4320 PCM	G. Castillo
R.P.M.	2405	G. Castillo
Poleas ventilador (diámetro y ranuras)	6 ¼ φ Ext.	G. Castillo
Motor		
Marca	Siemens	G. Castillo
Modelo	LR39020	G. Castillo
Serie	196T0005 / 08	G. Castillo
Características eléctricas	220 V-230 V / 440 V-460 V / 3 F / 60 Hz	G. Castillo
HP	5	G. Castillo
Amperaje	12.6-12.21 / 6.3 – 6.1	G. Castillo
RPM	3475	G. Castillo

EQUIPO: <u>UNIDAD CONDENSADORA DE AIRE</u>		CÓDIGO : <u>UC - 01</u>
ÁREAS A LAS QUE DA SERVICIO : <u>Área Aséptica</u>		
EQUIPO	DESCRIPCIÓN	REALIZÓ
Modelo	38CKB060500	G. Castillo
Características eléctricas	208-230 V / 3 F / 60 Hz	G. Castillo
Serie	3696E17564	G. Castillo
Voltaje	253 max. 187 min	G. Castillo
Características eléctricas del compresor	208-230 V/ 3 F / 60 Hz	G. Castillo
Motor		
HP	¼	G. Castillo
Características eléctricas	208-230 V/ 1 F / 60 Hz	G. Castillo

En la Calificación de Operación del sistema de aire se obtuvieron los siguientes resultados

Como parte del desarrollo de la validación se llevo a cabo la revisión y verificación del programa de capacitación, específicamente en lo referente al sistema de aire, obteniéndose como resultado, que dicho programa es cumplido en las fechas establecidas, la evidencia que se pudo obtener en la revisión realizada, fue la verificación de la existencia de las constancias y exámenes aplicados al personal que asistió al curso de capacitación, así como el desempeño mostrado durante las pruebas desarrolladas (al iniciar el funcionamiento de los equipos del sistema de aire) durante la validación, por lo que este punto se cumple y se determina que el personal esta capacitado en dicho sistema.

El encendido y apagado del sistema de aire, cumple con lo establecido en la instalación y respecto a la operación, el sistema funciona adecuadamente.

Se verificó el funcionamiento del sistema de aire, en el cual se pudo apreciar que los equipos que lo conforman (Unidad manejadora de aire, condensadora, ventiladores) están en optimo funcionamiento. Se pudo comprobar, que la condensadora presenta un funcionamiento adecuado, es capaz de controlar la temperatura que se le programe y mantenerla.

Se cuenta con manómetros de presión diferencial en cada una de las secciones de la manejadora (sección de prefiltración de aire (30-45 %) y sección de filtración (95.0 %), los cuales tienen como función determinar la saturación de los filtros, mediante un valor determinado de presión diferencial, dependiendo de las características del filtro de que se trate.

El valor de saturación del filtro, está indicado en el manómetro y este varía dependiendo del tipo de filtro.

A continuación en la tabla 4 se muestran los valores inicial y de saturación de cada uno de los manómetros dependiendo del tipo de filtro.

Tabla No. 4.- Valores iniciales y de saturación de los manómetros instalados en cada uno de los diferentes tipos de filtros.

TIPO DE FILTRO	EFICIENCIA	LECTURA MÍNIMA DE PRESIÓN *	LECTURA MÁXIMA DE PRESIÓN **	PRESIÓN QUE REGISTRAN LOS MANÓMETROS
PLEAT	35 % - 45 %	0 mm C.A.	6 mm C.A.	0 mm C.A.
BOLSA	95 %	10 mm C.A.	25 mm C.A.	10 mm C.A.
HEPA	99.99 %	25 mm C.A.	50 mm C.A.	25 mm C.A.

C. A. Columna de Agua

* Este valor es el que debe presentar el manómetro de presión diferencial cuando el filtro esta nuevo

** Este valor es el que presentan los manómetros cuando los filtros están totalmente saturados y deben ser reemplazados

Se cuenta con bitácoras para el registro de presiones diferenciales en las áreas y en la manejadora para determinar el grado de ensuciamiento de los diferentes tipos de filtros, con la finalidad de establecer el tiempo en que se debe hacer el cambio y puedan formar parte de un programa de cambio de filtros; ya que se trata de un sistema nuevo.

Esta instalado un panel con manómetros, los cuales registran las presiones diferenciales en cada una de las áreas que conforman el área aséptica.

Se verificó el comportamiento del sistema de aire mediante el monitoreo de las presiones diferenciales de los manómetros instalados en cada una de las áreas que conforman el área aséptica (Enfriamiento, Dosificado, Vestidor y Desvestidor).

Los resultados de este monitoreo se presentan a continuación (Tabla No. 5), así como las zonas que fueron monitoreadas.

Tabla No. 5.- Comportamiento de las presiones diferenciales en el área aséptica.

INSTRUMENTO:	<u>MANOMETRO DE PRESION DIFERENCIAL</u>
MARCA Y/O MODELO:	<u>MAGNEHELIC</u>
CODIGOS DE LOS INSTRUMENTOS:	<u>P-04 y P-07</u>
ALCANCE DE MEDICION:	<u>0.0 - 0.25 in H₂O</u>
DIVISION MINIMA:	<u>0.005 in H₂O</u>

FECHA	PRESION EN in H ₂ O			
	ENFRIAMIENTO	DOSIFICADO	VESTIDO	DESVESTIDO
15 DIC 2003	0.07	0.13	0.06	0.06
15 DIC 2003	0.07	0.135	0.06	0.06
16 DIC 2003	0.06	0.13	0.065	0.06
16 DIC 2003	0.065	0.13	0.06	0.06
17 DIC 2003	0.07	0.13	0.06	0.06
17 DIC 2003	0.065	0.135	0.065	0.06
18 DIC 2003	0.07	0.135	0.065	0.06
18 DIC 2003	0.07	0.13	0.065	0.06
19 DIC 2003	0.07	0.13	0.065	0.06
19 DIC 2003	0.07	0.125	0.065	0.06

Para el adecuado funcionamiento y cuidado del sistema de aire, se cuenta con procedimientos normalizados de operación, un programa de capacitación al personal y un programa de mantenimiento preventivo.

Al final de la calificación de operación, se obtuvo la siguiente información mostrada en la tabla 6.

Tabla No. 6.- Resultados de la calificación de operación del sistema de aire.

COMPONENTE	DESCRIPCIÓN	CUMPLE		VERIFICÓ
		SI	NO	
Interrupor general de control	Al colocar el interruptor en la posición <u>ON</u> el equipo se energiza al centro de control de motores	✓		G. Castillo
	Al colocar el interruptor en la posición <u>OFF</u> el equipo se desenergiza al centro de control de motores	✓		G. Castillo
Centro de control de motores	Al colocar el interruptor en la posición <u>ON</u> se energizan todos los equipos del sistema de aire	✓		G. Castillo
	Al colocar el interruptor en la posición <u>OFF</u> se desenergizan todos los equipos del sistema de aire	✓		G. Castillo
Unidad manejadora de aire	Interruptor identificado como <u>CERRADO</u> funciona y tiene foco indicador	✓		G. Castillo
	Interruptor identificado como <u>ABIERTO</u> funciona y tiene foco indicador	✓		G. Castillo
	Interruptor identificado como <u>ARANCAR</u> funciona y tiene foco indicador	✓		G. Castillo
	Interruptor identificado como <u>PARAR</u> funciona y tiene foco indicador	✓		G. Castillo
	Interruptor identificado como <u>RESET</u> funciona	✓		G. Castillo
Condensadora	Capacidad para mantener la temperatura programada	✓		G. Castillo
Rejillas y difusores	Presentan acabado liso y sin hendiduras en la junta con la pared o el techo	✓		G. Castillo

Como parte de los instrumentos que nos ayudan a evaluar y determinar si el sistema de aire esta funcionando adecuadamente, tenemos a los manómetros de presión diferencial que están instalados en cada una de las áreas que conforman el área aséptica; los cuales, por la importancia que tienen fueron evaluados, obteniéndose los resultados mostrados en la en la tabla 7.

Tabla No. 7.- Verificación de los instrumentos de medición (manómetros), del área aséptica.

INSTRUMENTO	AREA A LA QUE PERTENECE	CODIGO	MARCA	INTERVALO DE MEDICION	CALIBRACION	NUMERO DE INFORME DE CALIBRACION	VERIFICO
Manómetro de presión diferencial	Enfriamiento	P-04	Magnehelic	0 – 0,25 in H ₂ O	Cumple	PD-399-03	G. Castillo
Manómetro de presión diferencial	Dosificado	P-05	Magnehelic	0 – 0,25 in H ₂ O	Cumple	PD-400-03	G. Castillo
Manómetro de presión diferencial	Desvestido	P-06	Magnehelic	0 – 0,25 in H ₂ O	Cumple	PD-401-03	G. Castillo
Manómetro de presión diferencial	Vestido	P-07	Magnehelic	0 – 0,25 in H ₂ O	Cumple	PD-402-03	G. Castillo

En la **Calificación de Desempeño** del Sistema de aire se obtuvieron los siguientes resultados

La ubicación de los filtros se presenta en la figura número 4.

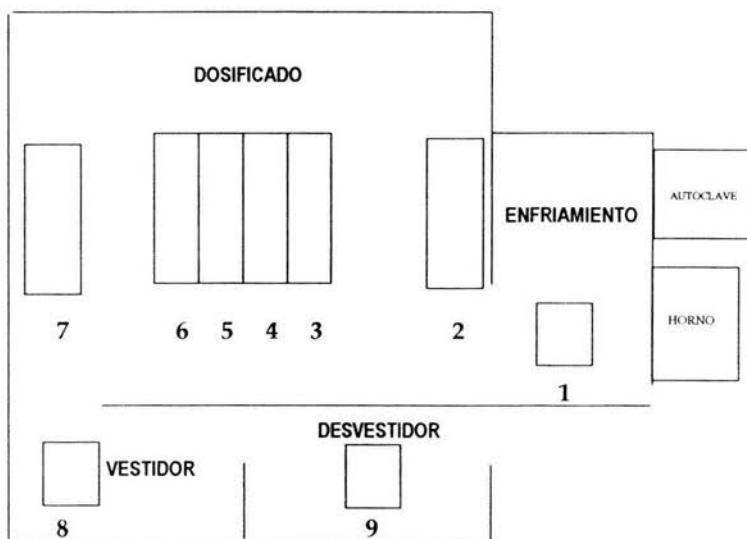


Figura No. 4 - Ubicación de filtros

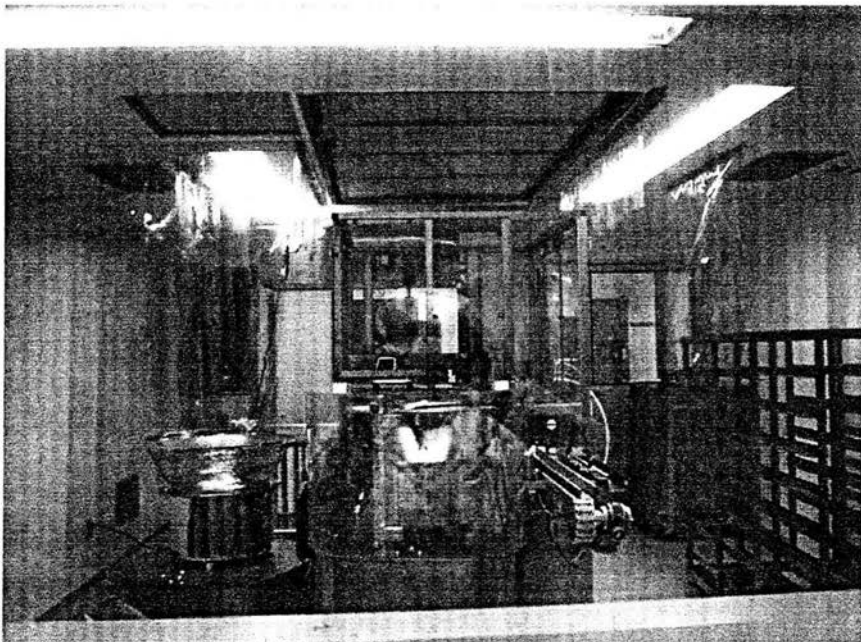


Figura No. 5.- Instalación de los filtros HEPA, dentro del área aséptica.

La evaluación de la clasificación de áreas, se realizó en condiciones estáticas, obteniéndose los siguientes resultados:

Clasificación en área crítica aséptica debajo de flujo unidireccional.

Los resultados de la clasificación, se encuentran en la tabla 8 y el diagrama de clasificación de áreas y ubicación del sensor, se encuentra en las figuras 6 y 7.

Tabla 8.- Reporte de locaciones para la clasificación de áreas de 0,5 micras y mayores por pie cúbico según FED STD 209E, para el módulo de flujo laminar

LECTURA DE PARTÍCULAS DE 0,5 MICRAS Y MAYORES POR PIE CÚBICO									
ÁREA	1		2		3		PROMEDIO	SUPERFICIE m ²	CLASE DE ÁREA
	0	1	0	0	0	0			
MÓDULO DE FLUJO LAMINAR DOSIFICADO	0	1	0	0	0	0	0	2,28	100

Por la cantidad de partículas presentes, el área queda determinada con la clasificación de **Área clase 100**; por lo que cumple con el criterio de aceptación para este tipo de áreas.

Clasificación en área crítica aséptica fuera de flujo unidireccional.

Los resultados de la clasificación, se encuentran en la tabla 9 y el diagrama de clasificación de áreas y ubicación del sensor, se encuentra en las figuras 6 y 7.

Tabla 9.- Reporte de locaciones para la clasificación de áreas de 0,5 micras y mayores por pie cúbico según FED STD 209E.

LECTURA DE PARTÍCULAS DE 0,5 MICRAS Y MAYORES POR PIE CÚBICO													
ÁREA	1		2		3		4		5		PROMEDIO	SUPERFICIE m ²	CLASE DE AREA
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2			
Enfriamiento	2030	218	82	402	88	54	--	--	--	--	479	6,82	10 000
Dosificado	44	10	37	71	19	22	98	74	11	25	120	22,05	10 000
		3			3	3			2	0			
Vestidor	7493	6607	6625	1042	1642	471	--	--	--	--	3980	4,29	10 000
Desvestidor	2583	2004	1320	2463	1293	29	--	--	--	--	1617	1,82	10 000

Con los resultados obtenidos del número de partículas presentes, las áreas fuera de flujo laminar, quedan clasificadas como **Área clase 10, 000**, por lo que cumplen con el criterio de aceptación, para este tipo de áreas.

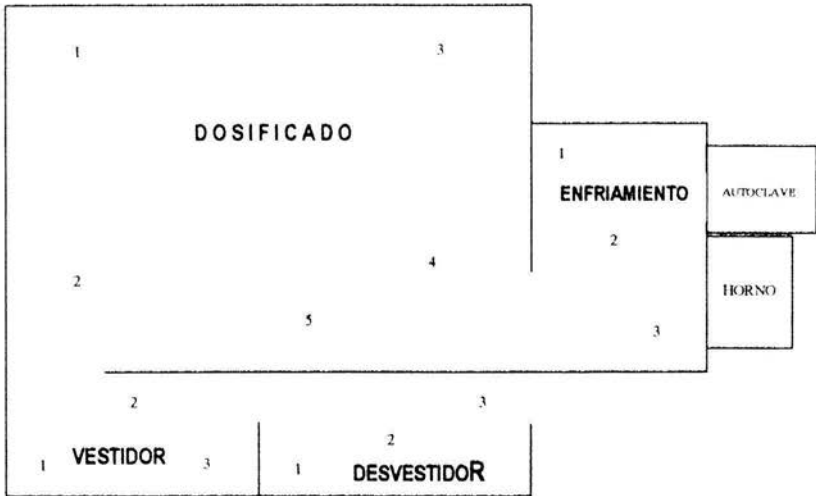


Figura No. 6.- Diagrama de ubicación del sensor para Clasificación de áreas

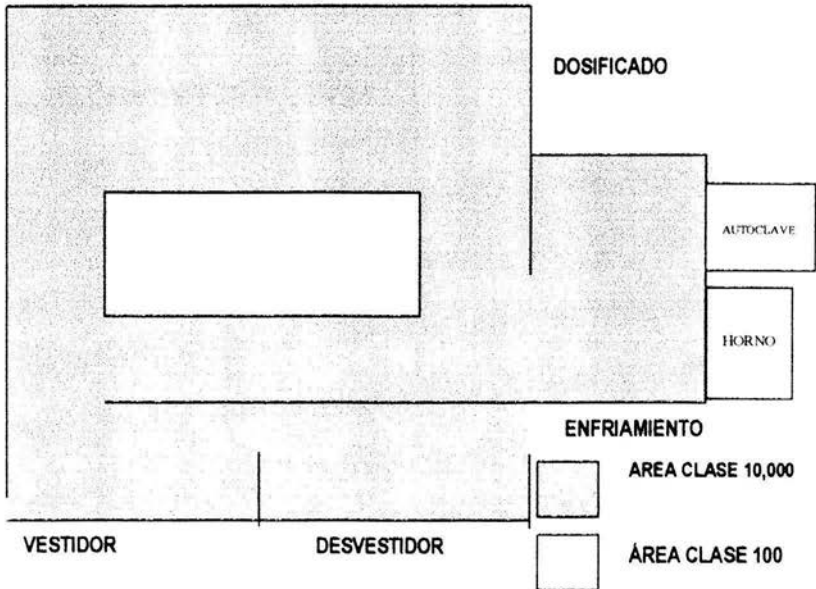


Figura No. 7.- Diagrama de clasificación de áreas

Todos los filtros HEPA instalados en los diferentes cuartos del área aséptica, presentan menos de 100 partículas no viables de 0,5 micras y mayores por pie cúbico en la zona filtrante y en la unión filtro-marco, por lo que se cumple con el criterio de aceptación.

Los resultados del conteo de partículas, se encuentran en la tabla 10.

Tabla 10.- Conteo de partículas de 0,5 micras y mayores por pie cúbico en filtros HEPA

UBICACIÓN	NUMERO DE FILTRO	PLENO			PERIMETRO		
		VALORES INDIVIDUALES		PROMEDIO	VALORES INDIVIDUALES		PROMEDIO
Enfriamiento	1	47	0	23,5	0	0	0
Dosificado	2	0	6	3	67	71	69
Módulo	3	0	0	0	2	3	2,5
De	4	0	0	0	0	0	0
Flujo	5	0	0	0	0	0	0
Laminar	6	4	0	2	8	1	4,5
Dosificado	7	1	2	1,5	0	1	0,5
Vestidor	8	0	0	0	5	13	9
Desvestidor	9	0	0	0	0	0	0

Conteo de partículas viables

De la evaluación realizada del conteo de partículas a cada uno de los filtros HEPA terminales, instalados en el área aséptica, se obtuvieron los resultados mostrados en la tabla 11.

Tabla 11.- Conteo de partículas viables en la zona filtrante

EQUIPO UTILIZADO: Muestreador Centrifugo de Aire							
MARCA: BIOTEST				SERIE: 7990			
PUNTOS DE MUESTREO	MEDIOS DE CULTIVO				LÍMITES UFC		DICTAMEN
	AST		APD		BACTERIAS	HONGOS Y LEVADURAS	
	BACTERIAS	HONGOS	LEVADURAS	HONGOS			
FILTRO No 1 Enfriamiento	0	0	0	0	< 20 / m ³	0	Cumple
FILTRO No. 2 Dosificado	0	0	0	0	< 20 / m ³	0	Cumple
FILTRO No. 3, 4, 5, 6 Módulo de Flujo laminar	0	0	0	0	< 3 / m ³	0	Cumple
	0	0	0	0		0	Cumple
	0	0	0	0		0	Cumple
	0	0	0	0		0	Cumple
FILTRO No. 7 Dosificado	0	0	0	0	< 20 / m ³	0	Cumple
FILTRO No. 8 Vestidor	0	0	0	0	< 20 / m ³	0	Cumple
FILTRO No. 9 Desvestidor	0	0	0	0	< 20 / m ³	0	Cumple

UFC = Unidades formadoras de colonias

AST = Agar Soya tripticaseína

APD = Agar papa dextrosa

Tabla 12.- Conteo de partículas viables en el área de trabajo

La prueba se realiza con placas con agar AST (Agar Soya tripticaseína) y APD (Agar papa dextrosa)

UBICACIÓN PUNTOS DE MUESTREO	MEDIOS DE CULTIVO				LÍMITES UFC		DICTAMEN
	AST		APD		BACTERIAS	HONGOS Y LEVADURAS	
	BACTERIAS	HONGOS	LEVADURAS	HONGOS			
Máquina llenadora de viales	0	0	0	0	< 20 / m ³	0	Cumple
Maquina llenadora de ampollitas	0	0	0	0	< 20 / m ³	0	Cumple
Mesa de trabajo	0	0	0	0	< 20 / m ³	0	Cumple
Mesa del Área de enfriamiento	0	0	0	0	< 20 / m ³	0	Cumple
Junto a la rejilla de extracción	0	0	0	0	< 20 / m ³	0	Cumple

Los resultados antes descritos son el promedio de los datos obtenidos de los muestreos realizados durante un mes al área aséptica y las áreas contiguas, con la finalidad de asegurar la calidad ambiental dentro del área aséptica y se pudiera liberar para su funcionamiento, aunque los monitoreos se seguirán realizando hasta cumplir un año, para poder considerar que el área cumple y es reproducible en resultados dentro de especificaciones.

Cambios de aire por hora

Los resultados obtenidos durante el estudio, se muestran en la Tabla 13

Tabla 13.- Cambios de aire por hora

FILTRO	UBICACIÓN	ANCHO m	LARGO m	ÁREA DEL FILTRO m ²	VELOCIDAD DE AIRE m/s	FLUJO DE AIRE m ³ / H	FLUJO TOTAL m ³ / H	VOLUMEN DE AREA (m ³)	CAMBIOS DE AIRE/HORA
1	ENFRIAMIENTO	0.6096	0.6096	0.3716	0.6067	811.6010	811.6010	16.3680	49.5846
2	DOSIFICADO	0.6096	1.2192	0.7432	0.7056	1887.7898	5453.7801	55.2720	98.6717
7		0.6096	1.2192	0.7432	0.6967	1864.0066			
8	VESTIDOR	0.6096	0.6096	0.3716	0.6378	853.2215	853.2215	10.2960	82.8692
9	DESVESTIDOR	0.6096	0.6096	0.3716	0.6344	848.7622	848.7622	4.3680	194.3137

Todas las áreas presentan más de 20 cambios de aire por hora, por lo que cumplen con el criterio de aceptación.

Velocidad de aire

Los resultados están descritos en la tabla 14

Tabla 14.- Velocidad de aire (m/s)

FILTRO	No. DE LECTURA	VELOCIDAD (m/s)	PROMEDIO (m/s)
1	1	0,55	0,6067
	2	0,54	
	3	0,67	
	4	0,68	
	5	0,58	
	6	0,59	
	7	0,63	
	8	0,61	
	9	0,61	
2	1	0,68	0,7056
	2	0,70	
	3	0,69	
	4	0,69	
	5	0,73	
	6	0,70	
	7	0,71	
	8	0,72	
	9	0,73	
3	1	0,69	0,6944
	2	0,71	
	3	0,68	
	4	0,64	
	5	0,66	
	6	0,73	
	7	0,72	
	8	0,72	
	9	0,70	
4	1	0,68	0,7011
	2	0,67	
	3	0,75	
	4	0,71	
	5	0,74	
	6	0,69	
	7	0,68	
	8	0,68	
	9	0,71	

FILTRO	No. DE LECTURA	VELOCIDAD (m/s)	PROMEDIO (m/s)
5	1	0,69	0,6600
	2	0,69	
	3	0,62	
	4	0,68	
	5	0,67	
	6	0,66	
	7	0,66	
	8	0,64	
	9	0,63	
6	1	0,67	0,6756
	2	0,68	
	3	0,64	
	4	0,69	
	5	0,71	
	6	0,76	
	7	0,62	
	8	0,63	
	9	0,68	
7	1	0,73	0,6967
	2	0,70	
	3	0,72	
	4	0,74	
	5	0,68	
	6	0,66	
	7	0,69	
	8	0,71	
	9	0,64	
8	1	0,63	0,6378
	2	0,64	
	3	0,66	
	4	0,62	
	5	0,62	
	6	0,62	
	7	0,64	
	8	0,66	
	9	0,65	
9	1	0,64	0,6344
	2	0,61	
	3	0,60	
	4	0,66	
	5	0,68	
	6	0,62	
	7	0,64	
	8	0,64	
	9	0,62	

Todos los filtros (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9) están por arriba de 0,45 m/s \pm 20 % , sin embargo, la NOM 059 lo considera aceptable, ya que establece que la velocidad de aire podrá ser mayor si las características del producto, proceso o área, lo requieren; en este caso las características y dimensiones de área para poder cumplir con los parámetros de diferencial de presión y laminaridad, requieren que la velocidad de flujo sea mayor.

Con este criterio, el área mantiene la cascada de presión diferencial entre los cubículos, con una mayor inyección de aire, la presión diferencial es mayor, así como el número de cambios de aire por hora.

Temperatura y humedad relativa

Se hizo la evaluación de la temperatura y la humedad relativa dentro del área aséptica (área de dosificado), mediante un termohigrómetro, siguiendo las instrucciones marcadas en el procedimiento y obteniéndose los resultados de la tabla 15.

Tabla 15.- Resultados de la evaluación de temperatura y humedad relativa dentro del área aséptica (dosificado).

IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR DE TEMPERATURA Y HUMEDAD RELATIVA: <u>Termohigrómetro</u>	
ALCANCE DEL INSTRUMENTO: <u>- 50,0 °C a 70,0 °C</u>	
MODELO: <u>37500-10</u>	

FECHA	TEMPERATURA (° C)	HUMEDAD RELATIVA (%)
15 Dic 2003	20	30
15 Dic 2003	19	31
15 Dic 2003	20	30
16 Dic 2003	21	32
16 Dic 2003	21	31
16 Dic 2003	20	32
17 Dic 2003	21	30
17 Dic 2003	22	31
17 Dic 2003	20	30
18 Dic 2003	20	32
18 Dic 2003	20	31
18 Dic 2003	21	31
19 Dic 2003	20	30
19 Dic 2003	20	31
19 Dic 2003	21	32

	TEMPERATURA (° C)	HUMEDAD RELATIVA (%)
ESPECIFICACIÓN	18 – 23° C	30 – 60 % *
LECTURA MÁXIMA	22 ° C	40 %
LECTURA MÍNIMA	19 ° C	35 %

* O menor cuando las características del producto o proceso lo requiera

El área presenta una temperatura de 19 a 22 °C y la humedad relativa es de 30 a 32 %, por lo que cumple con el criterio de aceptación.

Patrón de flujo

El humo generado por las velas utilizadas para la prueba de laminaridad, mostraron que el aire bajo el módulo se desplaza de forma unidireccional y bajo las puertas el sentido del aire es de acuerdo con la cascada de presión diferencial.



Figura No. 8.- Prueba de laminaridad al filtro No. 1 del área de enfriamiento

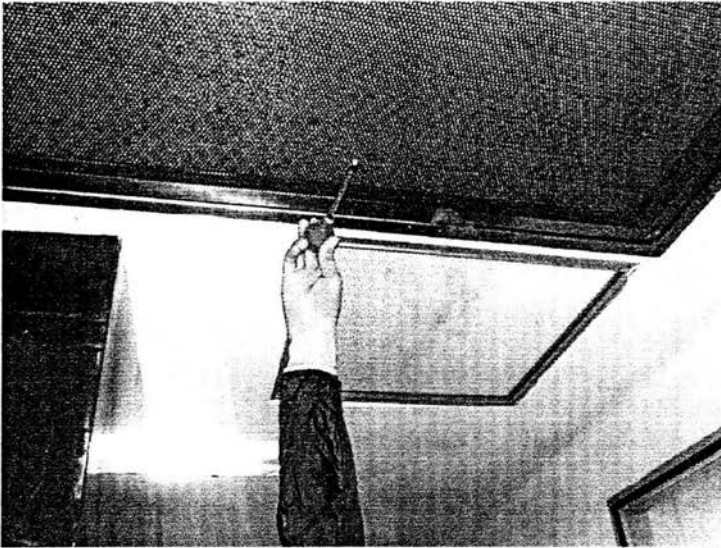


Figura No. 9.- Prueba de laminaridad al filtro No. 2 del área de dosificado

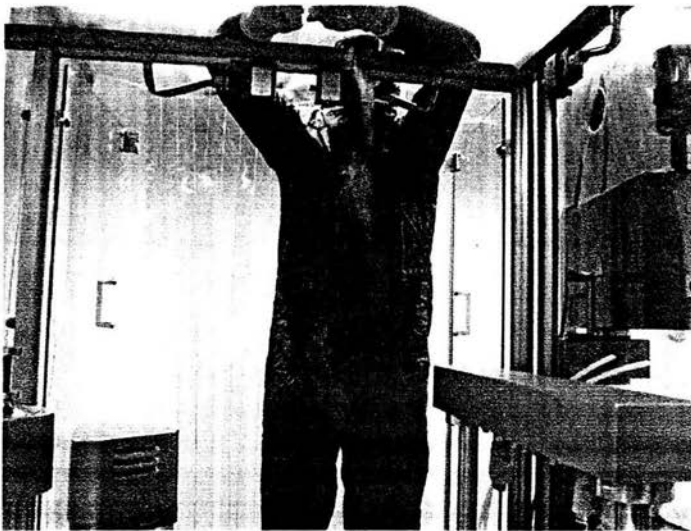


Figura No. 10.- Prueba de laminaridad al módulo de flujo laminar.



Figura No. 11.- Prueba de laminaridad al filtro No. 7 del área de dosificado

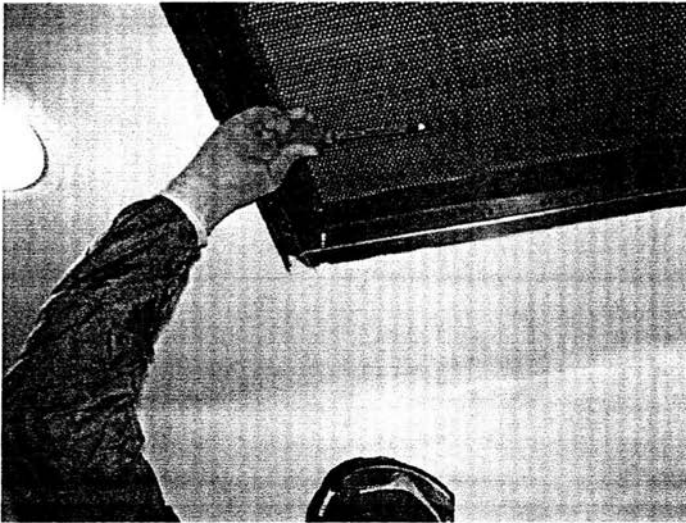


Figura No. 12.- Prueba de laminaridad al filtro No. 8 del área de Vestidor

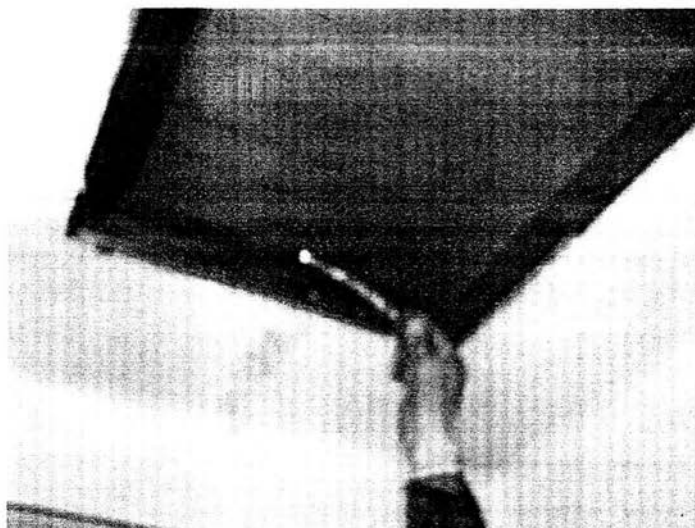


Figura No. 13.- Prueba de laminaridad al filtro No. 9 del área de desvestidor

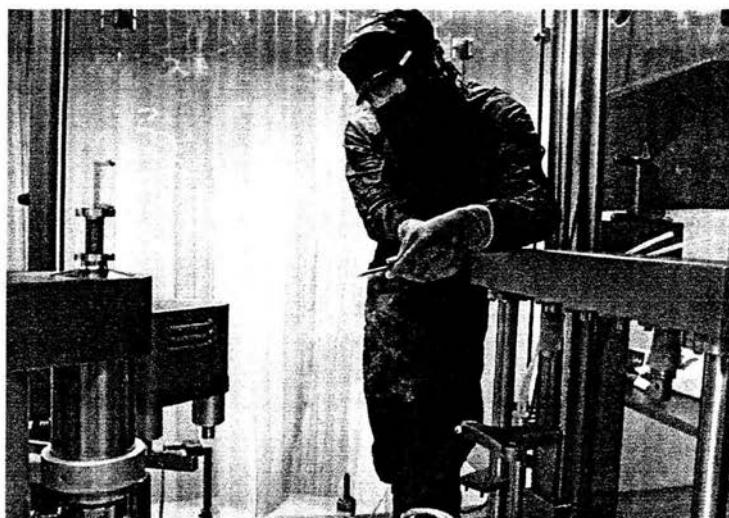


Figura No. 14.- Comprobación de la laminaridad a la altura de trabajo (máquina llenadora)

Presión diferencial

En la figura 15 se presenta el promedio del valor de la presión diferencial, con respecto a las áreas contiguas

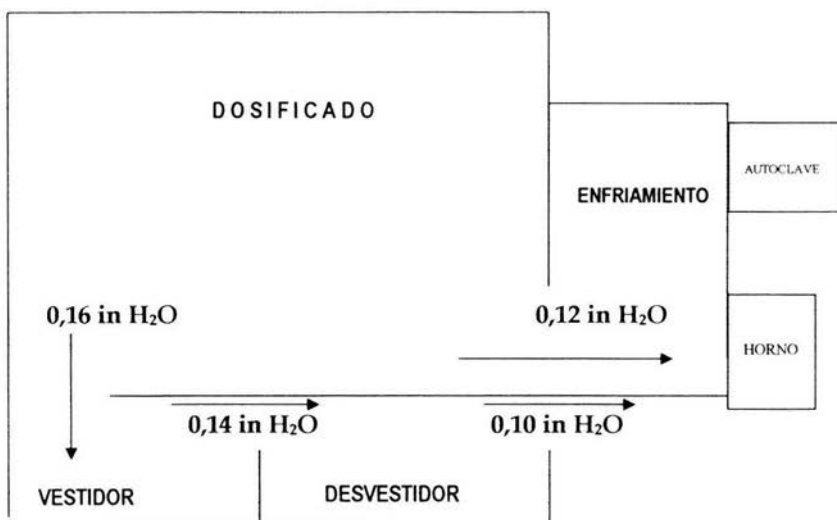


Figura No. 15.- Diagrama del sentido de flujo del aire y presión diferencial en el área aséptica y áreas adyacentes.

La presión diferencial cumple con el criterio de aceptación establecido para áreas asépticas.

Al término de la **Calificación de Desempeño** se obtuvo la siguiente información. (Tabla 16)

Tabla 16.- Resultados de la evaluación de desempeño al sistema de aire, del área aseptica

AREA	PARTICULAS NO VIABLES			CAMBIOS DE AIRE/HORA	VELOCIDAD DE FLUJO DE AIRE EN AREA CRITICA (BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL)	PRESION DIFERENCIAL		CONDICIONES AMBIENTALES
	Clase 100 área crítica aseptica (bajo flujo unidireccional) no más de 3,530 /m ³	Clase 10 000 área crítica aseptica (fuera de flujo unidireccional) no más de 353, 000/m ³	Clase 100 000 (área limpia) no más de 3,530,000/ m ³			No menos de 20	27 m/min ± 20 % ** (0.45 m/s ± 20 %)	
ESPECIFICACIONES								Temperatura 18 - 23 °C Humedad relativa 30 - 60 %
ENFRIAMIENTO	N/A	CUMPLE	N/A	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	N/A	22 °C 30 %
DOSIFICADO	N/A	CUMPLE	N/A	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	20 °C 31 %
MODULO DE FLUJO LAMINAR	CUMPLE	N/A	N/A	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	20 °C 31 %
VESTIDOR	N/A	CUMPLE	N/A	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	20 °C 32 %
DESVESTIDOR	N/A	CUMPLE	N/A	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	19 °C 32 %

* Estos criterios pueden cambiar si el proceso así lo requiere

** 0 mayor cuando las características del producto, proceso o área lo requieran

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El desarrollo del trabajo planteado se cumplió, lográndose recopilar la información que se fue generando durante el diseño e instalación del sistema, misma que sirvió de base para la realización del protocolo de validación, los procedimientos, bitácoras y programas de mantenimiento. Se desarrollo el protocolo de validación del sistema de aire en el que se establecieron los criterios de aceptación con los que al final de la validación se pudo definir si el sistema estaba validado o no, el documento realizado, fue una herramienta importante en el desarrollo de la validación, ya que es la guía para llevar a cabo el cumplimiento del objetivo y sin este documento hubiera sido difícil realizar la validación.

Los resultados obtenidos durante la validación del sistema de aire suministrado al área aséptica, reflejan el cumplimiento de los criterios de aceptación establecidos, ya que en la calificación de **Diseño**, se pudo verificar que se contaba con la documentación y requerimientos solicitados en las especificaciones, así mismo, la **Instalación** del sistema de aire cumple con lo estipulado en el diseño original verificándose que dicho sistema, esta constituido de las partes fundamentales, tales como, la manejadora que esta formada por una zona de prefiltración de aire, una de filtración de aire, la condensadora, sus ventiladores y en la parte terminal filtros HEPA, contenidos en un gabinete o módulo. También cuentan con manómetros para poder llevar a cabo la verificación de las presiones diferenciales existentes en cada uno de los cuartos que forman parte del área aséptica; el tipo de filtros terminales instalados con los que cuenta el área, son los requeridos para áreas asépticas, ya que por sus características purifican el aire que se esta suministrando al área.

En la **Calificación de Operación** se determinaron los parámetros de operación del sistema de aire, verificándose la funcionalidad de la manejadora y como consecuencia la efectividad de los filtros instalados, el registro de las presiones indicadas en los manómetros y la diferencial de presión que debe existir en cada área, obteniéndose así, la evidencia documental de que se cumple con la cascada de presiones; el sistema de aire presenta un funcionamiento continuo (24 hrs) para mantener las condiciones asépticas requeridas para el área donde se fabrican soluciones inyectables, en la **Calificación de Desempeño**, se pudo comprobar que la calidad, velocidad, eficiencia y cantidad de aire suministrado al área es la requerida para el tipo de actividades que en ella se desarrollan.

Se confirmo que la laminaridad existente dentro del módulo de flujo laminar y la diferencial de presión que hay en las áreas adyacentes al área aséptica cumplen con la especificación de una diferencial de presión, entre áreas

asépticas de no menos de 0.05 cm. de columna de agua y entre área aséptica y no aséptica de no menos de 0.12 cm. de columna de agua, a esta diferencial de presión también contribuyen los filtros terminales HEPA instalados en el área aséptica. El área también cumple con el número de cambios de aire por hora determinados para este tipo de área que son mínimo 20; se comprobó que en el área delimitada como módulo de flujo laminar la dirección del aire es vertical (laminar); con la cantidad y calidad del aire que se requiere en áreas controladas, se pudo verificar que en el área crítica, debajo del módulo de flujo laminar se cuenta con una clase de aire, tipo 100 y las áreas críticas asépticas (adyacentes) fuera de flujo laminar, cumplen con la clasificación de área tipo 10,000.

Finalmente con los resultados obtenidos se estructuró el informe de validación, en el cual se plasmaron los resultados obtenidos y la conclusión final.

9. CONCLUSIONES

Al término de la realización de la validación del sistema, se cuenta con el protocolo de validación específico para este sistema crítico, en el cual están establecidos los puntos de evaluación que se deben considerar para realizar la validación, las pruebas que se llevar a cabo, en que condiciones, así como los criterios de aceptación para aprobar o rechazar la validación realizada, también se generaron procedimientos normalizados de operación para este sistema; los documentos realizados, cumplen con los requisitos y especificaciones establecidos en la regulación sanitaria.

Después de haber aplicado el protocolo realizado, en la evaluación realizada a la instalación del sistema de aire, se concluye que este cumple con los requisitos estipulados para áreas asépticas. Se comprobó que previo a la instalación del mismo se realizó la memoria de cálculo para considerar el tipo de equipos que se requerirían, así como las características del material a emplear y la evaluación del mismo, cumpliéndose con los requerimientos de instalación para sistemas de aire en áreas asépticas. Se verificó que los equipos para el sistema fueron instalados cumpliendo con todos los lineamientos establecidos.

Por los resultados obtenidos en las pruebas realizadas de flujos de aire, verificación de voltaje, amperaje, capacidad de equipos, velocidades del mismo, etc., se comprobó que todo el sistema funciona adecuadamente, obteniéndose con esto una total confiabilidad para el suministro de aire en el área aséptica de la planta. Por lo tanto, el desempeño del sistema cumple con las características y especificaciones marcadas por la reglamentación oficial para áreas donde se fabrican soluciones inyectables para uso humano.

Con base a los resultados obtenidos en las pruebas realizadas, se concluye que dentro del área aséptica se proporciona la calidad de aire adecuada para las operaciones que se realizan en ella y por lo tanto queda validado el sistema de aire.

10. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Curso: Asociación Farmacéutica Politécnica, Curso: Evaluación y Validación de Sistemas Críticos en Áreas Asépticas, Instituto Politécnico Nacional, Junio-Julio 1992, p. 6 - 26., 89-124
- 2.- CFR 211, Sección 211.42 (Aspectos de diseño y Construcción) , Junio 1988.
- 3.- FED-STD-209E, Federal Standard Airborne Particulate Cleanliness, Classes in Clean Rooms and Clean Zones. September 11, 1992.
- 4.- U.S. PHARMACOPEIA, USP / NF 25, Estados Unidos de Norteamérica, 2002, Pag. 1966-1974.
- 5.- Secretaria de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Química farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos, 1997, México.
- 6.- Curso: 1er Simposio Nacional de Validación. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, México D.F., Agosto 2001.
- 7.- Batista, V. , VII Taller Internacional de Validación, Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C., Agosto 1994,
- 8.- CIPAM, DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUÍMICO FARMACEUTICA, México, D. F. , p. 34-36.
- 9.- George Fry, Basics of Cleanroom Design, Editorial Integrated Circuit Engineering Corporation, 1988, capítulos 1, 2, 3,
- 10.- Dr. Philip R., Austin, P.E., Design and Operation of Pharmaceutical Bio-Clean Rooms and Aseptic Areas, Contamination Control Seminars, Livonia, Michigan, 1994.
- 11.- Ira R. Berry, Environmental Control in Parenteral Drug Manufacturing, p. 411 – 471.
- 12.- Därr, A. , Tecnología Farmacéutica (Texto para el Ingeniero Farmacéutico) , Editorial Acribia, Zaragoza, España, 1981, p. 246-248.
- 13.- Kenneth E. Avis, Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications volumen 2, 2da edición, Marcel Dekker, Inc., 1992, p. 411-445
- 14 CURSO DE DISEÑO DE PLANTAS. Asociación Farmacéutica Mexicana, México, D.F., Marzo 2002.

15.- Torres, C., Hernández, R., Curso de Diseño, Ingeniería, Construcción y Validación de Áreas para Producción de Formas Farmacéuticas Estériles, Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C., 14 al 16 de Marzo de 1995.

16.- Remington's, Pharmaceutical Sciences, 17th. Edition, Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 1985, p 1518, 1519,1526-1530.

17.- GEMU-40-30-000, Guideline : Heating, Ventilation and Air Conditioning (HVAC) System, Revisión 0, Estados Unidos, Octubre 2000.

18.- Comisión Interinstitucional de Practicas Adecuadas de Manufactura, GUÍA DE PRÁCTICAS ADECUADAS DE MANUFACTURA PARA CUARTOS LIMPIOS, 1989.

19.- Donald R., Jr., P.E., Jeffrey G., Marshall and Michael A. Kennedy, Comparative testing of Challenge Aerosols in HEPA with controlled defects, Pharmaceutical Engineering, p. 54-60, 1997.

20.- Validating and Establishing a Routine Environmental Monitoring Program of Critical Utility Systems; Validation Technologies , Inc., David W. Vincent

21.- Buenas Prácticas de Fabricación y Control Aprobadas por la Asamblea mundial de la Salud (disposición 853/99).

22.- Kenneth E. Avis, Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications volumen 1, 2da edición, Marcel Dekker, Inc., 1992, p. 1-14.

23.- Food and Drug Administration, Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, 1991, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, Maryland 20857, 1991.

24.- The Validation Dictionary, Published by: Institute of Validation Technology: Glenn Melvin

11. GLOSARIO ^{2, 3, 4, 5, 21}

Acabado sanitario: Terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza. ⁴

ASHRAE: American Society Heating, Refrigerator, Air Conditioning Engineers. ³

Ambiente controlado: Área aséptica la cual tiene sistema de aire con niveles de partículas y microorganismos controlados, con actividades apropiadas de acuerdo al medio ambiente. ⁶

Anemómetro: Instrumento para medir velocidades de aire. ³

Área: Cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas. ¹

Área limpia: Área especialmente construida con acabados lisos, fáciles de limpiar de materiales no fragmentables que utiliza aire de alta calidad proveniente de un sistema de aire acondicionado con filtros HEPA, prefiltros y sistemas de control de ruido. Es un área donde la concentración de partículas en el aire es controlada hasta límites específicos. ⁵

Áreas de ambiente controlado: Área donde se procesan componentes no estériles. ⁵

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

Área crítica aséptica: Zona dentro del área aséptica en la cual el producto, los recipientes y/o dispositivos de cierre esterilizados, están expuestos al medio ambiente. ⁴

Áreas críticas: Áreas donde el producto esterilizado, los recipientes o los dispositivos de cierre están expuestos al medio ambiente. ⁴

Biocarga : Concentración de Unidades Formadoras de Colonias (UFC), presentes en un elemento determinado. ⁵

Buenas prácticas de fabricación: Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso. ⁴

Calibración : Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia. ⁴

Calidad: Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. ⁴

Calificación: Evaluación de las características de los elementos del proceso. ⁴

Calificación de desempeño : Verificación de que las pruebas realizadas al equipo, sistema o proceso demuestran que éste es capaz de generar resultados consistentes, efectivos y reproducibles, que cumplen con los criterios de aceptación previamente determinados. ²¹

Calificación de diseño: Verificación sistemática y formal de los requerimientos del elemento en cuestión (equipo, instalación o sistema), en la fase inicial de un proyecto. ²¹

Calificación de instalación : Verificación de que todas las secciones de la instalación se apeguen a las recomendaciones del fabricante a los códigos locales, nacionales, a las normas de seguridad, a las Buenas Prácticas de Fabricación y a la Ley General de Salud. ²¹

Calificación de operación : Verificación de que el equipo puede operar como está previsto y de que opera satisfactoriamente sobre toda la gama de presiones, temperaturas, tiempos, etc. ²¹

Cambios de aire: La frecuencia por unidad de tiempo (minutos, horas, etc.) Con que el aire ambiental controlado es reemplazado. El aire puede ser recirculado parcialmente o reemplazado totalmente. ^{3,4}

Concentración de partículas: Número de partículas individuales por unidad de volumen de aire. ³

Contaminación: Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables. ⁴

Conteo de partículas: Partículas detectadas de 0.5 μm y mayores. Donde el número de partículas está especificado, en un número máximo por metro cúbico de aire (o por pie cúbico de aire). ⁵

Cuarto limpio: Cuarto en el que la concentración de partículas en el aire esta controlada según las especificaciones establecidas para las clases de limpieza; además la concentración de microorganismos en el ambiente es monitoreado, cada clase de área es definida por los niveles microbianos que existen en el aire, superficie y personal.⁵

FED STD 209E: Documento que clasifica las áreas limpias, reconociendo entre otras, clase 100, clase 10 000, clase 100 000. El número de clase corresponde a la cantidad de partículas de 0,5 micras y mayores permitidas en un pie cúbico de aire en condiciones normales de operación.³

Filtro HEPA (High Efficiency Particulate Air): Es un filtro con la eficiencia mínima de retención del 99.7 % de partículas de 0,3 micras de dioctil ftalato (DOP) generados térmicamente.¹⁰

HEPA: High Efficiency Particulate Air.^{3,10}

HVAC: High Ventilation Air Conditioning.¹⁰

Integridad de filtro: Prueba que asegura la funcionalidad de un filtro y que su desempeño sea satisfactorio (por ejemplo dioctil ftalato (DOP)).^{5,22}

Monitoreo: Registro de las condiciones de los elementos críticos durante el empleo de un elemento en particular.⁵

Muestra de aire: Muestra de una cantidad medida de aire en un tiempo específico para la cuantificación de partículas o microorganismos contenidos en un ambiente controlado.⁵

Partícula: Objeto de composición sólida ó líquida, generalmente son de entre 0.001 y 1000 μm de tamaño.^{3,21}

Partículas no viables: Cualquier partícula que bajo ninguna condición es susceptible de poderse reproducir.⁵

Partículas viables: Cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas, puede reproducirse.^{4,5}

Procedimiento normalizado de operación: Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.⁴

Procedimiento normalizado de operación: Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación. ⁴

Protocolo de validación: Documento que contiene la política, las responsabilidades y las instrucciones para llevar a cabo la validación, establece los criterios de aceptación de cada sistema y define como documentar los resultados del proceso de validación. ^{1,7}

Recalificación: Ejecución de pruebas a intervalos determinados para confirmar la capacidad de un elemento para cumplir su función. ^{7,18}

Sistemas críticos: Son aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos. ⁴

Superficies críticas: Superficies que entran en contacto con el producto esterilizado o bien con los recipientes o los dispositivos de cierre. ¹⁰

ULPA: ULTRA LOW PENETRATION AIR. ¹⁰

VALIDACIÓN: 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. ¹

Zona limpia: Es un espacio definido con una concentración ambiental de partículas y microorganismos controlados encontrándose niveles de limpieza específicos. ⁶

ANEXO No. 1

PLANOS DEL SISTEMA DE

AIRE DEL AREA ASÉPTICA

