UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CALIFICACIÓN DEL ÁREA ASÉPTICA DE LOS LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A N

JOSÉ ARMANDO ARRIAGA GONZÁLEZ
ELIZABETH RAMOS MORENO

DIRECTOR DE TESIS: QFB. MARIA CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ

ASESOR DE TESIS: QFB. DOMITILA BURGOS JARA

AGRADECIMIENTOS AL
PROYECTO PAPIME: PE207306

La excelencia a través de la integración

MÉXICO, D.F. MARZO 2009

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

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):

ARRIAGA GONZÁLEZ JOSÉ ARMANDO

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Calificación del Área Aséptica de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza**

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

PRESIDENTE	Q.F.B. DOMITILA BURGOS JARA	
VOCAL	Q.F.B. MA. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ	
SECRETARIO	Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ	
SUPLENTE	Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ	
SUPLENTE	Q.F.B. LILIANA MARÍA LÓPEZ GONZÁLEZ	

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a, 23 de enero de 2009.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

DRA. MARTHA ASUNCIÓN SÁNCHEZ RODRÍGUEZ
JEFA DE LA CARRERA

JEFATURA DE LA CARRERA DE Q. F. B.

c.c.p. Departamento de Control de Egresados
c.c.p. Interesado

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

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):

RAMOS MORENO ELIZABETH

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Calificación del Área Aséptica de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza**

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

PRESIDENTE	Q.F.B. DOMITILA BURGOS JARA
VOCAL	Q.F.B. MA. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
SECRETARIO	Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ
SUPLENTE	Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ
SUPLENTE	Q.F.B. LILIANA MARÍA LÓPEZ GONZÁLEZ

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a, 23 de enero de 2009.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

DRA. MARTHA ASUNCIÓN SÁNCHEZ RODRÍGUEZ
JEFA DE LA CARRERA

JEFATURA DE LA CARRERA DE Q. F. B

c.c.p. Departamento de Control de Egresados
c.c.p. Interesado

AGRADECIMIENTOS

JOSÉ ARMANDO

A mis padres José Cupertino Arriaga Rosete y María Magdalena González Estrada a mis hermanos en especial a Horacio, Norma y mí sobrina Angélica por haber estado conmigo cuando más lo necesite, siendo mi principal apoyo a lo largo de la carrera.

A Liliana H.L. por la dicha de haberte conocido y por el apoyo que me has brindado.

A mis asesores QFB María Cirenia Sandoval y QFB Domitila Burgos por su amistad y por darme la oportunidad de trabajar en este proyecto.

A mis amigos por los buenos momentos que pasamos juntos.

AGRADECIMIENTOS

ELIZABETH

A Dios por darme la vida y la familia que tengo.

Agradezco a mi madre por todo el apoyo y confianza en la realización de mis sueños. Soy afortunada por contar siempre con tu amor y comprensión, sabes que sin ti nada de esto hubiera sido posible.

A mi Princesa y Luis gracias por llegar a mi vida y por ser mi fuente de inspiración para lograr este objetivo.

Gracias Dodo por el apoyo brindado, se que cuento contigo siempre.

A mis asesores QFB María Cirenia Sandoval y QFB Domitila Burgos por su amistad y por darme la oportunidad de trabajar en este proyecto.

A Armando por compartir este trabajo conmigo, por tu valiosa amistad, gracias.

A Claudia, Gaby, Alicia, Elisa, Lidia, Oscar y Vicky por ser unos amigos increíbles con quienes he compartido muchos momentos que siempre llevaré en mi corazón. Gracias por todo su apoyo durante y después de la carrera y por darme ánimos cada momento que lo necesite.

A Octavio por tu ayuda y motivación, durante todo este tiempo, gracias.

"Y por último deseo dedicar este momento tan importante e inolvidable; a mí misma, por no dejarme vencer, ya que en ocasiones el principal obstáculo se encuentra dentro de uno".

TABLA DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN..... 1

II. MARCO TEORICO..... 3

1. CALIFICACIÓN..... 3

1.1 Tipos de entidades a calificar..... 3

1.2 Calificación de diseño..... 4

1.2.1 Calificación de diseño de áreas..... 5

1.3 Calificación de la instalación..... 5

1.3.1 Calificación de la instalación para áreas..... 6

1.4 Calificación de operación..... 6

1.4.1 Calificación de operación para áreas 7

1.5 Calificación de desempeño o ejecución..... 7

1.5.1 Calificación de desempeño para áreas..... 8

2 PREPARACIONES DE USO PARENTERAL..... 9

2.1 Ventajas..... 10

2.2 Desventajas..... 10

3. MEZCLAS PARENTERALES..... 11

4. ÁREA ASÉPTICA..... 12

5. CLASIFICACIÓN DE CUARTOS LIMPIOS..... 19

6. DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN..... 21

6.1 Iluminación y ventilación..... 22

6.2. Limpieza y orden..... 22

6.3. Requerimientos generales..... 22

6.4. Paredes, pisos y techos..... 23

6.5 Puertas y ventanas……..... 24
6.6 Difusores y rejillas..... 24
7 REVISIÓN DEL DISEÑO DE LA INSTALACIÓN Y EQUIPO..... 25
8 SISTEMAS DE CONSTRUCCIÓN Y UTILIDADES..... 26
9 PURIFICACIÓN DE AIRE.....……. 28
10 MONITOREO AMBIENTAL……..…….....…….. 29
11. CONTROLES AMBIENTALES….....……. 31
11.1 Campanas de flujo laminar…….…… 33
12 INTERVENCIONES HUMANAS EN EL PROCESO ASÉPTICO…… 34
12.1 Intervenciones rutinarias y no rutinarias..... 34
13 PROGRAMA DE CAPACITACIÓN DEL PERSONAL..... 36
14 EQUIPOS.....…….....…… 37
15 REQUERIMIENTOS REGULATORIOS….....…….. 37
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....……..... 39
IV. OBJETIVOS..... 40
1 Objetivo general…….....……..... 40
2 Objetivos particulares……..…….....……. 40
V. HIPÓTESIS…….....…….. 41
VI. METODOLOGÍA…….....…… 42
1 Material y equipo…… 42
1.1 Material……... 42
1.2 Equipo…… 42
1.3 Reactivos……..…….. 43
VII. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO……..……..... 44
VIII. RESULTADOS…….....……..... 46

IX. PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN…… 47

1. CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN……. 51

2 CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN…… 59

3 CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO……... 65

4 REPORTE DE CALIFICACIÓN…… 82

5. CONCLUSIONES DE LA CALIFICACIÓN……. 85

6. GLOSARIO……. 87

6. BIBLIOGRAFIA…… 89

X. ANALISIS DE RESULTADOS…… 90

XI CONCLUSIONES……. 93

XII PROPUESTAS Y O RECOMENDACIONES…….. 94

XIII ANEXOS…… 95

XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS……..... 103

I. INTRODUCCIÓN [1,2]

La manufactura aséptica de los productos estériles es quizá el desafió mas difícil a que se enfrenta la industria farmacéutica. El proceso aséptico requiere la aplicación cuidadosa de los principios del control de la contaminación no viable y viable para excluir los organismos infecciosos de los productos estériles. Actualmente una gran mayoría de parenterales y otros productos etiquetados como estériles son manufacturados utilizando el proceso aséptico.

El proceso aséptico es el método usado para producir productos estériles sí la esterilización terminal afecta el producto de manera adversa. Como los procesos de esterilización terminal matan microorganismos, es más seguro que estos eviten la contaminación del producto que los métodos de proceso aséptico, los cuales se dirigen a excluir los microorganismos del medio de operación. Incluso si el ingrediente activo es compatible con la esterilización final, el proceso aséptico es algunas veces el proceso de elección preferida.

El área de trabajo aséptico es de gran relevancia en la industria farmacéutica ya que es donde se desarrollan los procesos para la fabricación de productos estériles, por lo cual es importante contar con áreas y equipos calificados en el diseño, instalación y operación.

Los requisitos de diseño, la validación y la manutención adecuada para una instalación de llenado o una instalación dedicada a otro procesamiento aséptico tiene como objetivo principal: un medio ambiente con aire exento de microorganismos viables y partículas no viables, diseñado adecuadamente para conservar el mantenimiento eficaz de las unidades de suministro de aire. Las instalaciones incluyen sistemas de barreras primarias (en las cercanías del articulo expuesto) y secundarias (en donde se lleva a cabo el procesamiento aséptico).

Para una instalación de procesamiento aséptico o un área de llenado aséptico diseñadas apropiadamente se deben considerar características tales como superficies lisas y no porosas, incluyendo paredes y techos rasos que puedan ser sanitizados periódicamente, cuartos de vestuario con espacio suficiente para el personal y almacenamiento de vestimenta estéril; separación adecuada entre las áreas donde el personal se prepara para el ingreso al área y las áreas de procesamiento aséptico final, con disponibilidad , donde sea necesario de dispositivos tales como esclusas de aire y duchas de aire; diferencia de presión adecuadas entre salas con más presión positiva en los cuartos y zonas de procesamiento aséptico; empleo de flujo laminar (unidireccional) en las proximidades del producto o componentes expuestos, y su exposición a aire filtrado, con la frecuencia adecuada de cambio de aire; controles apropiados de humedad y temperatura, y programa de higienización documentado.

Por la importancia del proceso aséptico y ya que la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza cuenta con una Planta Piloto Farmacéutica construida en 1974 y puesta en operación en 1978, que en su diseño contempla un área de cuartos limpios la cual debe estar calificada de acuerdo a la reglamentación vigente, Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, que establece que todas las instalaciones, equipos, sistemas críticos (que impacten en la calidad del producto) deben estar calificados. En este trabajo se califico el diseño, la instalación y desempeño, obteniéndose evidencias sobre las condiciones de la instalación, que cumplen y que no cumplen con los requerimientos marcados por la legislación vigente y que nos ayudan a corregir y optimizar las condiciones de trabajo así como dar las recomendaciones necesarias para mejorar las instalaciones y la calidad de los productos que se fabrican.

II. MARCO TEÓRICO

1. CALIFICACIÓN [3,4,5,6,7]

Calificación es la acción de demostrar, de acuerdo con los principios de las buenas prácticas de fabricación que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema está de acuerdo con los resultados esperados.

La calificación es una parte de la validación que demuestra y documenta que el equipo o sistemas auxiliares son instalados apropiadamente, trabajan correctamente y realmente llevan a los resultados esperados y la validación establece evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad que los elementos de procesos de manufactura, incluyendo edificios, sistemas y quipos producen los resultados deseados de acuerdo a especificaciones predeterminadas y atributos de calidad. La calificación es parte de la validación pero los pasos individuales de calificación no constituyen el proceso de validación.

1.1 Tipos de entidades a calificar

La calificación puede aplicar en tres tipos de entidades:

- Entidad nueva. A la recién adquirida o construida por proveedor, sin haber sido usada.
- Entidad modificada. A la que se tiene instalada o construida en la empresa y que ha sufrido cambios antes y/o después de su uso.
- Entidad heredada. A la recién adquirida de un proveedor, de segunda mano, o bien a la que ya lleva tiempo instalada o construida en la empresa y nunca ha sido calificada.

Entendiéndose por entidad a: equipos (de producción, acondicionamiento, almacén, laboratorio, entre otros), sistemas (aire acondicionado, agua, aire comprimido, entre otros) y áreas.

1.2 Calificación de diseño (CD)

La primera etapa del proceso de validación de las instalaciones, sistemas o equipo es la calificación del diseño.

La calificación de diseño se define como: “una verificación documentada que demuestra que el diseño de instalaciones, sistemas y equipos es apropiado para el propósito establecido basado en el cumplimiento de las especificaciones de requerimientos de usuario”.

La CD se aplicará para nuevas instalaciones, sistemas o equipos y remodelaciones.

Las características de diseño a evaluar tendrán que considerar las exigencias regulativas vigentes correspondientes para las buenas prácticas de fabricación.

La mayoría de las empresas no genera protocolos específicos para la CD. Generalmente incluyen como parte de la calificación de la instalación de las entidades evaluadas. Esto también es válido.

Se calificara toda documentación relacionada a nivel plano y diagrama, certificados, entre otros, y sobre esta información se dictaminara si se procede a la construcción del área, ya que las adquisiciones de equipos y sistemas generalmente se hacen por catalogo, ya están construidos y pocas veces como usuario se interviene en el diseño. Por eso, muchas empresas prefieren evaluarlo durante la calificación de la instalación

1.2.1Calificación de diseño de áreas

Dentro de los criterios de aceptación utilizados para la CD de una nueva instalación o remodelación están:

- El diseño debe cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación e Ingeniería con base a las regulaciones sobre las cuales se retó el diseño.
- El diseño debe cumplir con los criterios de ejecución planeados (con base a las especificaciones de requerimientos de usuario y especificaciones funcionales.
- El diseño debe considerar los materiales de construcción de acuerdo al cumplimiento regulativo.

1.3 Calificación de la instalación (CI)

La calificación de la instalación (CI) se define como: “una verificación documentada de que todas las instalaciones, sistemas y equipos cumplen con las especificaciones de diseño y que están instalados en forma adecuada para su uso”.
La CI se realizará en instalaciones, sistemas y equipo nuevos, modificados o heredados.

1.3.1Calificación de la instalación para áreas

La CI incluirá de forma enunciativa más no limitativa, una verificación documental y física de lo siguiente para el caso de áreas.

- Descripción del área a evaluar.
- Dimensiones.
- Servicios.
- Sistemas.
- Instrumentos.
- Accesorios tales como puertas, ventanas, contactos eléctricos, entre otros.
- Clasificación por tipo de área.
- Acabados y materiales de construcción

La instalación cumplirá con las especificaciones de requerimientos de usuario y de diseño de acuerdo a la función de la entidad evaluada.

El cumplimiento de los requisitos de instalación con lo descrito en la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006) debe demostrarse y documentarse.

2.4 Calificación de operación (CO)

La calificación operacional provee evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas o equipos operan de acuerdo con los límites de operación especificados por el fabricante. Esta evaluación debe realizarse basada en pruebas reales y no únicamente en las especificaciones del fabricante. La calificación operacional debe seguir a la calificación de la instalación.

La CO incluye, pero no se limita, a lo siguiente:

Pruebas que han sido desarrolladas a partir del conocimiento de los procesos, sistemas y equipos para demostrar que el equipo cumple con las especificaciones de diseño.
Pruebas que incluyen una condición o un conjunto de condiciones que abarcan límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del “peor caso”.

La terminación de una calificación operacional satisfactoria debe permitir la finalización de los procedimientos de calibración, operación y limpieza, la capacitación del operador y los requerimientos de mantenimiento preventivo. Debe permitir una “liberación” formal de las instalaciones, sistemas y equipo.

1.4.1 Calificación de operación de áreas.

La CO incluirá, pero no se limitara a lo siguiente:

Verificación del funcionamiento de los servicios y sistemas indicados en la CI de acuerdo a las especificaciones de operación correspondientes.

1.5 Calificación de desempeño o ejecución (CE)

Es la evaluación o verificación de que el equipo ó sistemas operativos funcionen consistentemente y se tenga la reproducibilidad del proceso de fabricación dentro de las especificaciones y parámetros definidos por periodos prolongados. Así también provee evidencia documentada de las instalaciones, sistemas o equipos, y todos estos componentes pueden funcionar adecuadamente de cuerdo con las especificaciones bajo las condiciones de operación de rutina.

La CE debe seguir a la terminación satisfactoria de la calificación de la instalación y la calificación operacional. Cuando se justifique podrá realizarse simultáneamente con la CO, debe incluir pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo se desempeña de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos y productos específicos. [2]

La CE debe incluir, más no limitarse, a lo siguiente:

Pruebas, materiales utilizados en la producción, sustitutos calificados o productos simulados, que hayan sido desarrollados a partir del conocimiento del proceso y las instalaciones, sistema o equipos.
Pruebas que incluyan una condición o conjunto de condiciones que abarquen límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del "peor caso".

1.5.1Calificación de desempeño de áreas

La CE debe cumplir con las especificaciones de requerimientos del usuario e incluirá, pero no se limitara, lo siguiente:

- velocidad de aire a nivel difusor o filtro HEPA.
- Conteo de partículas a nivel de áreas y difusor o filtro HEPA
- Temperatura del área.
- Humedad Relativa del área.
- Presión diferencial entre las áreas
- Cálculo del número de cambios de aire por hora.
- Biocarga ambiental.
- Nivel de iluminación.

Los valores para cada una de las pruebas anteriores estarán definidos por la regulación correspondiente y con base también al tipo de área y actividad que dentro de ellas se efectué.

Las pruebas se deberán realizar en condiciones estáticas y condiciones dinámicas, y en ambas cumplirá con especificaciones.

Las condiciones de operación del área se definen como estáticas cuando el cuarto está arquitectónicamente terminado con los equipos instalados y en operación cumpliendo sin personal operativo presente; y como dinámicas cuando el cuarto está en operación normal de rutina con el número de personas especificado.

2. PREPARACIONES PARA USO PARENTERAL [8]

Las preparaciones para uso parenteral son preparaciones estériles destinadas a ser inyectadas, administradas por infusión o implantadas en el cuerpo humano o animal. Estas preparaciones se presentan principalmente en cinco formas farmacéuticas:

1. Preparaciones inyectables
2. Preparaciones inyectables para perfusión (preparaciones para infusión)
3. Preparaciones a diluir para uso parenteral
4. Polvos para uso parenteral
5. Implantes.

Todas estas preparaciones deben ser elaboradas mediante un método que asegure su esterilidad, que evite la presencia de microorganismos y pirógenos, así como el crecimiento de microbiano.

Como la administración parenteral atraviesa las barreras protectoras naturales de la piel o vías digestivas, estos productos tienen requisitos estrictos que no se encuentran en las formas farmacéuticas destinadas a otras vías de administración.

Es importante que el farmacéutico que prepara o supervisa la elaboración, manejo y uso de productos parenterales tenga amplios conocimientos sobre las normas y procedimientos actuales de los mismos, y acerca de productos, dispositivos, equipo, procedimientos de manejo y técnicas parenterales.

2.1 Ventajas

La administración parenteral ofrece una alternativa cuando el paciente no puede tomar el medicamento por vía oral (por ejemplo, por estar inconsciente o por vomito).

Algunos fármacos deben administrarse por vía parenteral, porque no tienen actividad terapéutica por vía oral, debido a que son inactivados en las vías digestivas o al metabolismo de primer paso en el hígado.
La vía parenteral quizá sea necesaria o preferida cuando se requiere acción inmediata del fármaco.

Los líquidos, electrolitos, nutrientes o todos estos pueden ser administrados por vía parenteral a pacientes que no son capaces de tomarlos por vía oral.

2.2 Desventajas

Los productos parenterales manufacturados son más difíciles y costosos de producir.

En las farmacias y en el cuidado de los pacientes, también es necesario contar con equipo, dispositivos y técnicas especiales para preparar, manejar y administrar de manera segura estos productos. Además del personal con entrenamiento especializado.

Una vez que el producto parenteral es administrado, no puede retirarse. Los problemas por la dosis o los efectos adversos quizá sean difíciles o imposibles de invertir.

Cualquier introducción de patógenos al producto durante su preparación, manipulación o administración al paciente, puede tener consecuencias graves e incluso mortales.

Como los productos farmacológicos se inyectan directamente en el tejido, es probable que se produzcan dolor o daños en los tejidos relacionados con la administración.

3. MEZCLAS PARENTERALES [9]

La administración de medicamentos por vía intravenosa conlleva con frecuencia una manipulación previa que incluye su disolución o adición a una solución intravenosa, así como su acondicionamiento en el contenedor o envase más apropiado en cada caso y, su identificación individualizada para el paciente al que están destinados. Además, se debe garantizar no sólo las condiciones idóneas desde la preparación hasta la administración, sino el mantenimiento de las condiciones de estabilidad, compatibilidad y esterilidad. Es decir, las mezclas intravenosas deben ser terapéutica y farmacéuticamente apropiadas para el paciente.

Con este objetivo se han desarrollado en los Servicios de Farmacia unidades centralizadas de mezclas intravenosas, como un área diferenciada dedicada a la preparación, control, dispensación e información sobre terapéutica de administración parenteral. Actualmente la importancia del desarrollo de la terapéutica del cáncer implica la existencia dentro de dichas unidades de áreas específicas para la preparación de citotóxicos. En la mayoría de los Servicio de Farmacia ésta constituye actualmente la principal carga de trabajo de las Unidades de Mezclas Intravenosas (UMIV).

Las principales ventajas que se obtienen centralizando la preparación de UMIV en los Servicios de Farmacia son:

– De tipo técnico: aportando una mayor garantía de estabilidad físico-química, asepsia, condiciones de administración, conservación y caducidad, así como una reducción en el riesgo de errores de medicación relacionados con los medicamentos.

- De tipo asistencial: la normalización de la preparación de MIV conlleva un menor riesgo de aparición de determinados efectos adversos, aumenta la participación del farmacéutico en la individualización posológica e integración en el equipo asistencial.

- De tipo económico: ya que la centralización de la preparación optimiza la utilización de recursos, tanto materiales como de personal.

4. ÁREA ASÉPTICA [10,11,5,14]

El área de producción se divide en cinco sectores funcionales: el área de limpieza, el área de mezclado, el área aséptica, el área de cuarentena y el área de acabado o envasado. Todas estas áreas deben ser diseñadas y construidas para que su limpieza sea fácil y para que tengan correcto control ambiental, operatoria eficiente y comodidad para el personal. Los requerimientos adicionales para el área aséptica están destinados a proveer un medio donde, por ejemplo, un inyectable pueda ser expuesto al ambiente durante un breve periodo sin contaminarse, durante el fraccionamiento de un envase a granel, los contaminantes tales como polvo, pelusa y microorganismos se encuentran normalmente flotando en el aire, posados en mostradores y otras superficies, en las ropas y la superficie corporal del personal, en el aire exhalado por el personal y depositados en el suelo. El diseño y el control de un área aséptica apuntan a reducir la presencia de contaminantes, para que ya no sean un riesgo en perjuicio del llenado aséptico. Aunque el área aséptica debe estar del lado de las áreas de apoyo, de modo que pueda lograrse un flujo eficaz de componentes, también deben existir barreras que minimicen el riesgo de contaminantes al área aséptica crítica.

Estas barreras pueden ser de varios tipos, entre ellas paredes selladas, puertas manuales, o automáticas, pasajes con cámaras de aire a presión, accesos de diversos tipos o cortinas plásticas de inyección de aire.

Un cuarto limpio es parte integral del bloque para la preparación de productos estériles y puede definirse como una zona delimitada por paredes, techo, piso y accesos en la cual se tiene un estricto control sobre la cantidad de material particulado (microbiológico o no) presente, así como las condiciones de temperatura humedad relativa y sobrepresion, requeridas para los procesos que en el se lleven a cabo.

En forma restringida, el bloque se define como el conjunto de zonas de una planta farmacéutica destinado a la preparación y envases de medicamentos que deben suministrarse al paciente en forma estéril y que no pueden ser esterilizados en sus envases primarios finales. En forma ampliada, esta definición comprende también la preparación y envase tanto de aquellos cuya esterilidad debe conservarse hasta antes de su administración.

El centro del bloque esta constituido por el cuarto limpio en donde se efectúan el envase y el cerrado de los medicamentos a procesar, o bien operaciones tales como el mezclado, la liofilización, u otras. Las zonas de preparación y esterilización del medicamento a procesar y las zonas de lavado y esterilización de los envases primarios. Cada zona se conecta con las adyacentes cuando es necesario, mediante pasos de personal y/o materiales, materias primas, producto en proceso y producto terminado. Los requerimientos de los cuartos limpios varían de acuerdo con las operaciones que se llevan a cabo en ellos. Estos requerimientos pueden ser de dos tipos: de construcción y de operación.

Los requerimientos de las áreas cambian de acuerdo a su clasificación según la NOM-059 encontramos las siguientes clasificaciones.

Área. Cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.
Área limpia. Área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.

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

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

El proceso aséptico debe incluir:

- Pisos, paredes, y techos de superficies lisas, duras que son fáciles de limpiar
- Controles de temperatura y humedad.
- Suministro de aire filtrado a través de filtros de alta eficiencia, bajo presión positiva, sin tener en cuenta si el flujo es laminar o no laminar.
- Un sistema para monitoreo de las condiciones ambientales
- Un sistema para limpiar y desinfectar el cuarto y equipo para producir las condiciones asépticas;
- Un sistema para mantener cualquier equipo controlando las condiciones asépticas.
- Las operaciones relacionadas con la fabricación, proceso, y embalaje de penicilina debe ser realizado en medios separados de aquéllos usados para otros productos farmacéuticos de uso humano.

Las áreas limpias son de dimensiones muy diversas, desde vitrinas hasta salas enteras. Las dificultades para mantener un nivel alto de asepsia aumentan con el tamaño y la complejidad de la instalación.

Las áreas limpias se clasifican por el grado de calidad del aire que circula en su interior. La norma más conocida a nivel internacional, y que clasifica a las zonas estériles en función de su limpieza, es la US Federal Standard 209. Las clases definidas en ellas se ordena de 1 a 10 000. Cada clase de limpieza se caracteriza por una concentración máxima permisible de partículas de tamaño limite dado por pie cúbico. Por otro lado cada país ha desarrollado su norma particular; actualmente, la clase de limpieza 100 de los EE UU se corresponde a la clase E británica, a la clase 4. 000 francesa, a la clase 3 alemana, etc.

Tabla No. 1 Clasificación de lugares de trabajo en función del número de partículas en el medio (según la norma US Federal Standard 209b)

Clase	Número maximo de particulas por pie cúbico de aire	Número máximo de partículas por metro cúbico de aire
	> 0,5 micras	> 0,5 micras
100	1 00	4 000
1 000	1000	40 000
10 000	10 000	400 000
100 000	100 000	4000 000

Tabla 2. Zonas de fabricación farmacéutica (NOM-059-SSA1-2006)

Clase	**Ejemplos de procesos**	**Partículas no viables/m3**			**Partículas viables**		**Velocidad y cambios de aire**	**Retención de partículas >0,5 µm**	**Presión diferencial, flujo de aire, temperatura y humedad**	**Vestimenta**
		Condiciones Estáticas/ Dinámicas1		Frecuencia de monitoreo**5**	(UFC)	Frecuencia de monitoreo5				
		(0,5 5 **µm**)	> 5 **µm**							
A	Preparación y llenados asépticos Llenado de soluciones parenterales con esterilización terminal3 Pruebas de esterilidad Muestreo, pesado y surtido de componentes estériles Llenado de productos biológicos	□ 3 520 / □ 3 5 20	29	Por turno de producción	□ 1/m3 y □ 1/ placa# y □ 1/ huella##	Diaria/ Turno de producción	Flujo vertical laminar 0,3 m/s* Flujo horizontal laminar 0,45 m/s + 20%	Filtros terminales 99,997% eficiencia	□15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada 18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme para área aséptica estéril, cofia, cubrebocas, cubrezapatos, guantes y googles.
B	Entorno de clase A para productos que no llevan esterilización terminal Corredores asépticos Esclusas a cuartos de llenado Cuartos vestidores para áreas clase A	□ 3 520 0/ □3 5 20 00 0	0/2 930	c/ 6 MESES	□10/m3 y □5/ placa# □5/ huella##	Diaria/Turno	n.a./ □20/h	Filtros terminales 99,997% eficiencia	□15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada 18°C a 25°C 30 a 65% HR	Igual que en áreas A.
C	Preparación de soluciones para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elementos del sistema de cierre-contenedor 4 Entorno de clase A para productos que llevan esterilización terminal	□ 352 0 00/ □ 3 520 000	□2 930/ □ 29300]	c/ 6 MESES	□100/m3 y □50/placa#	Semanalmente	n.a./ □20/h	Filtros terminales 99,997% eficiencia	□ 10 Pa 18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio, cabello y barba/ bigote cubierto.

Tabla 2. (Continuación) Zonas de fabricación farmacéutica (NOM-059-SSA1-2006)

D	Almacenamiento de accesorios después del lavado pasillos a clase C Cuartos de acceso a las áreas de aisladores Cuartos incubadores	≤ 3 520 000/ 2	20 000/2	c/ 6 MESES	≤200/m3 o ≤100/placa #	Mensualmente	n.a. / ≥10/h	95%	≥ 5	Uniforme de planta limpio, cabello y barba/ bigote cubierto.
E	Preparación de formas farmacéuticas No estériles. Envasado primario de formas orales Muestreo, pesado y surtido de componentes no estériles Preparación y llenado de formas tópicas (rectales, vaginales) no estériles	Deben ser definidos por cada establecimiento con base en los resultados de su programa de monitoreo ambiental2			≤200/m3 o ≤100/placa #	Mensualmente	n.a. / ≥10/h	95% eficiencia	Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes, con T y HR controladas de acuerdo a las características específicas del proceso y producto, las cuales no deben de exceder de 25 C y 65% de HR	Uniforme de planta limpio, cabello y barba/ bigote cubierto, cubrebocas y guantes.
F	Empaque secundario Areas técnicas dentro de Producción	n.a.			n.a.	n.a.	n.a. / ≥10/h	85% eficiencia	Presión negativa donde se generan partículas con respecto a los cuartos adyacentes	Uniforme de planta limpio, cabello cubierto.
G	Almacén Laboratorio de control de calidad	n.a.			n.a.	n.a.	n.a. / ≥6/h sólo para loslaboratorios decontrol decalidad	n.a.	n.a. Presión negativarespecto a las áreas deproducción y empaqueprimario y Presiónpositiva respecto almedio ambiente externo	Ropa desegurid ad.

NOTAS:

1. El conteo de partículas puede ser realizado durante la operación, sin embargo, es recomendable realizarlo en condiciones estáticas de acuerdo a la clasificación establecida en ISO 14644. ISO 14644-1.

2. El requisito y límite dependerán de la naturaleza de las operaciones que se realicen en ella.

3. Podrá ser realizado al menos en clase C siempre y cuando se soporten con estudios de validación.

4. Podrá ser realizado al menos en clase D siempre y cuando se soporten con estudios de validación.

5. Esta frecuencia aplica para condiciones de producción en las áreas. De lo contrario referirse al numeral 9.5.4.12.

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

Placa de sedimentación, con exposición no mayor de 30 minutos por placa por el tiempo que dure la operación.

Huella de 5 dedos a placa de contacto.

n.a. No aplica.

Naturalmente, el elemento más importante de una zona estéril son los filtros que eliminan las partículas en suspensión. En cuanto a las posibles fuentes de generación de partículas, la más importante es el personal.

Tabla 3. Partículas de diámetro superior a 0.3 micras cedidas por el personal en función de su actividad.

Actividad	Cantidad de partículas por minuto
Inmóvil	100 000
Movimiento de manos y cabeza	500 000
Movimiento de brazos y cuerpo	1000 000
Levantarse y sentarse	2500 000
Andar lentamente	5000 000
Andar rápidamente	7500 000
Apresurarse	10 000 000
Brincar	15 000 000 – 30 000 000

En las salas limpias se emplean tres calidades de filtros en los sistemas de circulación de aire:

Filtros de aire para polvo grueso, utilizados como filtros previos para proteger de obstrucciones los elementos funcionales de las unidades de tratamiento de aire.

Filtros de aire para polvo fino, denominados "intermedios", utilizados para proteger los conductos de impulsión.

Filtros HEPA (higt eficiencia particúlate air) o los ULPA (Ultra Low Penetration Air), que son aun mejores, utilizados como filtros finales y responsables de que se alcance el nivel de limpieza de aire requerido en el área aséptica.

5. CLASIFICACIÓN DE CUARTOS LIMPIOS [1]

La clasificación de cada cuarto o modulo dentro del área de proceso aséptico debe ser la apropiada par el uso a que se destina. El nivel más elevado de control estará dirigido a esas áreas, típicamente conocidas como zonas críticas, en las cuales ocurre la manipulación aséptica de los contenedores sin cubrir, las tapas o los componentes. Estas áreas están destinadas para cumplir con la clase 5 de la ISO 14644 (ISO Clase 5 es funcionalmente equivalente al estándar federal (FS) US 209 E Clase 100 y clase A Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006) estas áreas están equipadas con filtración HEPA de cobertura total y el flujo de aire unidireccional se mantiene hasta el alcance en que es técnicamente posible lograrlo. La zonificación de las áreas de proceso aséptico Europeas y de los Estados Unidos difiere: en los Estados Unidos el área inmediatamente adyacente a la zona crítica es típicamente clase 7 (FS 209 Clase 10 000). En Europa, esta área es grado B, para lo cual no hay un análogo preciso en los esquemas de clasificación del ISO o en el ahora retirado (sustituidos por el ISO 14644) FS 209E. Estos esquemas de clasificación, sin embargo, pueden ser considerados funcionalmente equivalentes siempre y cuando los estudios de validación y los controles ambientales en proceso indiquen que el desempeño cumple con las guías y estándares existentes.

Otros parámetros típicamente considerados en el diseño de un área de proceso aséptico son la dirección del flujo de aire, el balance de aire, los cambios de aire por hora y la velocidad de aire. Ha habido una tendencia a dar mucho énfasis a la velocidad del aire y a la uniformidad del flujo de aire en el medio regulatorio actual. El requerimiento de velocidad de aire de 90 pies/min ó 0.45m/s es un valor blanco razonable y efectivo.

La convivencia de una velocidad de aire y la especificación cercanamente relacionada de los cambios de aire por hora depende de varios factores, incluyendo el volumen total del cuarto y la ubicación del filtro HEPA o el punto de entrada de aire con relación a la zona de trabajo. Por lo tanto velocidades muy diferentes pueden dar niveles similares de desempeño dependiendo del diseño y el uso de la instalación.

Otra medición a la que se le ha dado mucha importancia ha sido la uniformidad de flujo de aire de un filtro HEPA a otro filtro HEPA asi como a través de la cara del filtro HEPA. Las expectativas con respecto al flujo de aire deben ser realistas y deben considerar las características de comportamiento variable de los filtros HEPA así como la exactitud de la medición de la velocidad. La frecuencia actual para la recertificación de los filtros HEPA es de 6-12 meses y ha demostrado que es muy adecuada. El monitoreo de las presiones diferenciales a través de filtros HEPA es suficiente para asegurar que los filtros se están comportando apropiadamente entre los eventos de recertificación.

6. DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN [3,15,11]

El diseño de las instalaciones de una planta piloto debe mantenerse de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación el planeamiento debe dirigirse a las necesidades de los procesos, restricción de accesos, flujo de personal y flujo de materiales. Los accesos restringidos y el flujo de personal afectan el diseño. El tamaño de los procesos y número de personal esperado determinara el área de los cuartos. Los tipos de vestimenta utilizada por el personal deberá ser especificada y hacer las previsiones para su limpieza, destrucción o almacenaje. Los procedimientos de vestido y desvestido deberán ser estudiados y formalizados. La recepción de material, muestras y procesos de cuarentena deberán ser bien planeados. El material y los componentes usados en la manufactura de suplementos clínicos deben entrar al área a través de accesos controlados.

En las prácticas de formulación o procedimientos usados en áreas de preparación es importante minimizar las rutas de contaminación. Es mejor disminuir él trafico y la actividad innecesaria en la preparación del área. Los cuartos de llenado y otras áreas asépticas deben ser construidas para eliminar en lo más posible la contaminación microbiológica o por partículas, en la recolección de polvo, anaqueles o superficies porosas. Los planes detallados de la limpieza y mantenimiento de áreas asépticas deben ser desarrollados y archivados correctamente asegurando su cumplimiento.

Los locales se diseñaran y construirán de acuerdo al tipo de operaciones, de tal forma que se facilite su limpieza y mantenimiento, se conserven las condiciones generales apropiadas, y se evite la infestación y cualquier contaminación ambiental.

En el área aséptica todos los mostradores o mesas deben construirse con acero inoxidable y colgarse de la pared para que no haya patas que acumulen suciedad en el piso.

Estos locales se caracterizan porque:

a. Los pisos muros y techos de las áreas de fabricación, serán lisos y estarán construidos de material que no desprenda polvo, que sea impermeable y sin grietas. En las áreas estériles, la uniones entre los pisos, paredes y techos serán redondeadas.

b. Habrá áreas específicas para las diferentes etapas de fabricación, tomando en cuenta la compatibilidad de estas operaciones con otras que puedan llevarse a cabo en el mismo local o en otros locales adyacentes.

c. Habrá separación física entre las áreas de almacenes, producción y el laboratorio de análisis. Estas áreas no serán vía de paso para el personal.

6.1. Iluminación y ventilación. Los locales estarán iluminados y ventilados en forma efectiva y tendrán, en caso de que los procesos así lo requieran, control de aire, de polvos, de humedad y de temperatura, el manejo del sistema de aire para la fabricación, procesamiento y empaque de penicilínicos estará separado completamente de las áreas empleadas para otro tipo de productos.

6.2. Limpieza y orden. Las diferentes áreas se mantendrán ordenadas y limpias de acuerdo con los procedimientos y programas de limpieza específicos.

6.3. Requerimientos generales

a. De acuerdo a las formas farmacéuticas que se elaboren, se contara con áreas que posean el tamaño, diseño, construcción y servicios adecuados para efectuar los procesos de manufactura correspondientes.

b. El conjunto de las áreas de fabricación tendrán espacio suficiente y funcional a fin de facilitar el flujo de los materiales. Las áreas de fabricación serán seguras y de acceso restringido al personal autorizado.

c. Cuando sea necesario se adoptaran las medias de seguridad y protección especiales en las áreas donde se fabriquen productos que por su naturaleza así lo requieran

6.4. Paredes, pisos y techos

Los pisos, paredes y techos deberán contar con superficies construidas sin depresiones o huecos, con un mínimo posible de bordes salientes: las reuniones entre pared-piso, pared-techo y pared-pared, deberán estar terminados con curvas "media caña" sanitarias para facilitar su limpieza y las paredes y techo serán pulidas y lisas.

Para recubrimiento de pisos, paredes y techos, se utilizaran materiales que resistan a los agentes químicos desinfectantes, de fumigación y de limpieza, a fin de que con su uso continuado no se genere eventualmente, si no un mínimo de material particulado.
Los techos falsos deberán ser adecuadamente sellados para evitar en forma total la entrada de contaminantes.

Las cabinas deben ser construcciones no porosas . Las conexiones entre las paredes y los marcos de las ventanas, marcos de las puertas y los pisos necesitan ser construidos cuidadosamente para prevenir daños por la humedad y aumentar la limpieza. las paredes estarán cubiertas con epoxido para proporcionar durabilidad, superficies limpias para bajar costos en lugar de otras opciones.

Las paredes están hechas de un bloque de material de alta densidad, cubierto con un material fuerte, resistente y no poroso para aplicar la pintura de alta densidad. La pintura epóxica es extremadamente útil y durable para esta función.

Los pisos son tratados con hormigón o cubierto con azulejo de vinil para eliminar la formación de polvo durante el uso rudo. Los techos contienen difusores de aire y lámparas que aumentan al máximo la limpieza y eficiencia, deben reducir el polvo y la materia particulada dispersa. Los azulejos usados deben estar hechos de material no derramado.

Los criterios de selección de pisos deben incluir resistencia química, resistencia al manchado y al estropeado, durabilidad, estética y fácil mantenimiento y reparación.

6.5 Puertas y ventanas:

- Las puertas y ventanas deberán estar emparejadas con las paredes, para reducir al mínimo repisones donde se pudieran acumular contaminantes.
- El espesor de los vidrios de puertas y ventanas debe ser tal que garantice su resistencia.
- Las puertas deben ajustar con sus marcos tanto en la parte superior, como en la inferior de los mismos.
- Las ventanas no deberán poder abrirse.

Las puertas de fibra de vidrio reforzadas o metal son mas deseables. Los acabados de las puertas permitirán fácil limpieza. Las cerraduras grandes de puertas inactivas es preferible que tengan paneles duales porque esto elimina la penetración por el piso y facilita la limpieza Las puertas cerradas deben ser de fácil limpieza.

6.6 Difusores y rejillas

Los difusores de entrada de aire y las rejillas de retorno deberán estar a paño con techos y paredes. Las instalaciones de luz deben ser lavables y permitir fácil mantenimiento. los marcos son frecuentemente sellados en las superficies de los techos para prevenir el paso de humedad y crecimiento microbiológico. Los niveles de luz en las áreas de proceso deben ser especificados en el planeamiento. Los interruptores en los pasillos o interruptores automáticos facilitaran las operaciones de limpieza y eliminaran la necesidad de costosos mecanismos de prueba.

7. REVISIÓN DEL DISEÑO DE LA INSTALACIÓN Y EQUIPO [15]

Por definición, la construcción de una instalación nueva o renovada y la adquisición e instalación de equipo mecánico y sistemas del proceso constituyen un proyecto. Todos los proyectos tienen características básicas, comunes: un arranque lógico, un final lógico, y poca o ninguna posibilidad de recurrencia (es decir el proyecto no se repetirá en algún futuro). Adicionalmente, el proceso de diseño es común a todos los proyectos de instalación. Todas las instalaciones comienzan con un diseño, sobre el cual los ingenieros, los dueños, los científicos, y otros titulares dialogan para determinar cómo se verá y operará la instalación y que equipo y sistemas son necesarios. La secuencia usual empieza con el desarrollo de un diseño conceptual por parte de una firma de ingeniería, desde la cual se toman las decisiones preliminares acerca de la distribución y tamaño de la instalación, las facilidades requeridas, y la capacidad del equipo y el material de construcción. El proceso continua después a las etapas de ingeniería preliminar y detallada, en las cuales se finalizan los costos y los diseños se terminan y se aprueban. Es en este punto, de la transición del diseño conceptual a la ingeniería preliminar, donde empieza la revisión formal para verificar el cumplimiento con las BPF.

En general el equipo de proceso y los sistemas utilitarios que afectan la calidad del producto o están en contacto con el, son el objetivo de la revisión del diseño. Las utilidades típicas revisadas incluyen calefacción, ventilación y aire acondicionado (sistema HVAC heating, ventilation, and air conditioning), aguas grado farmacopeico (p.ej. agua para inyectables, agua purificada, vapor limpio), y gases comprimidos como nitrógeno y aire comprimido. La revisión del diseño es obligatoria para equipo de proceso altamente personalizado o único, particularmente cuando la unidad esta fabricada a medida del cliente. El equipo para los procesos críticos tales como el llenado y acondicionamiento aséptico, liofilización y purificación final también requieren de una evaluación rigurosa. Como las regulaciones de las BPF son interpretativas y no especificas para el diseño y la construcción de equipo, el ingeniero de diseño y el propietario son responsables de la evaluación del cumplimiento.

Durante la etapa de revisión del diseño, el ingeniero y el responsable deben evaluar la s especificaciones críticas y los dibujos para asegurarse que se logra el cumplimiento regulatorio. Las revisiones del diseño deben realizarse utilizando una estrategia estructurada y sistemática. para los sistemas mecánicos como HVAC, la evaluación de los dibujos tiene precedencia sobre la mayoría de los otros documentos. Son valiosas las listas de verificación y otros auxiliares para la revisión ya que demuestran que los diseños fueron evaluados y pueden usarse nuevamente para los proyectos subsiguientes.
Se deben dar tres etapas críticas en una revisión de diseño:

Identificar y evaluar cualquier área o elemento potencial de incumplimiento;
Asegurar que los diseños se modifiquen para eliminar las características de incumplimiento;
Preparar un breve reporte que resuma el proceso de revisión del diseño y obtener las aprobaciones apropiadas, incluyendo el aseguramiento de calidad.

8. SISTEMAS DE CONSTRUCCION Y UTILIDADES [15]

Los siguientes sistemas de construcción y utilidades necesitan ser dirigidos al planeamiento de la fase: HVAC (heating, ventilation, and air conditioning) sistemas de agua farmacéutico, compresión de gases (nitrógeno, aire, aire para respirar), salidas eléctricas con varios voltajes, recolección de polvo, limpiado al vacio, sistemas de comunicación, salidas de emergencia, generación de energía, monitoreo ambiental, y control de temperatura, humedad relativa, y presión diferencial. la selección de cualquiera de estos sistemas y métodos son incluidos en el diseño de la planta piloto y depende de los productos farmacéuticos producidos y las tecnologías elegidas.

Los sistemas HVAC de la planta piloto deben ser convenientes para producir productos con calidad consistente y con bastante flexibilidad para acomodar diferentes áreas de proceso y formas de dosificación. Aunque no se allá pensado para una aplicación universal. Los requerimientos típicos tienen que ser desarrollados por las áreas de proceso en la planta piloto. las diferentes áreas de proceso pueden incluir áreas de manufactura como son secado, líquidos y procesos estériles, áreas de apoyo general de farmacia, en procesos y almacenamiento final y laboratorios generales incluyendo control de calidad (CC) e inspección. Otras consideraciones de planeamiento de HVAC pueden incluir niveles de ruido en espacios ocupados, determinación de tendencias aceptables antes de la calibración de sensores y controles, niveles aceptables de contaminación en el aire y mantenimiento.

La ventilación debe ser libre de aceite u otros contaminantes y requerimientos estrictos de partículas. Las tuberías para gas deben requerir consideraciones especiales durante la fabricación para controlar materia particulada como soldadura bajo atmósfera inerte.

El monitoreo de la construcción y control de sistemas puede ser un rango simple o complejo, dependiendo del grado de control deseado. Los niveles simples pueden ser usados para monitoreo y control de la temperatura del aire y humedad relativa. Otras áreas donde el monitoreo y control puede ser deseable incluir monitoreo de ductos de descarga por debajo de limites explosivos en procesos con solventes, presión diferencial del cuarto, presión diferencial a través de filtros HEPA y monitoreo de partículas ambientales en áreas de parenterales. Estos sistemas permiten monitoreo de rutina de alarmas de instrumentos críticos y proporcionara actualizaciones continuas de condiciones ambientales de entrada y salida del medio. Los resultados de sistemas de identificación de los procesos específicos, número de cuarto, temperatura, por ciento de humedad relativa, y presión diferencial. la información puede ser archivada para consultarse durante una inspección.

La costumbre de generar reportes permite acomodar los datos para fácil revisión. Los servicios de acceso para sistemas y métodos es una importante consideración del planeamiento. La calibración rutinaria, mantenimiento y reparación son partes integrales para mantener los métodos de las BPF. El equipo puede ser fijo o portátil; ambos tipos deben ser de fácil limpieza y mantenimiento.

La calificación y validación de instalaciones complejas de manufactura farmacéutica requiere de la cuidadosa coordinación de múltiples actividades. Los diseños conceptuales preliminares y detallados deben revisarse para asegurarse las buenas practicas de fabricación vigentes (BPF); deben desarrollarse protocolos y formatos de procedimientos estándar de operación; y deben identificarse y obtenerse los recursos del proyecto. Debe existir un programa de validación e integrarse con el programa de construcción de las instalaciones.

9. PURIFICACIÓN DE AIRE [19]

Para proveer aire limpio hay que librarlo por completo de todos los contaminantes. Esto se puede lograr mediante una serie de tratamientos que pueden variar de una instalación a otra. Uno de estos tratamientos consiste en que el aire del exterior pase primero por un prefiltro, usualmente de lana de vidrio, tela o plástico desmenuzado, para eliminar las partículas grandes. Luego se le trata pasándolo a través de un precipitador electrostatico. Esta unidad induce una carga eléctrica en las partículas de aire y las elimina por atracción hacia placas con carga opuesta. El aire pasa después por el dispositivo de limpieza mas eficiente, un filtro HEPA (higt eficiencia particúlate air), que por definición es un filtro de "tipo seco con medio filtrante extendido y desechable" que tiene 1) una eficiencia mínima de eliminación no menor al 99.97%, para partículas de 0.3μm, 2) una resistencia máxima cuando esta limpio de 1.0 in de agua, al operarlo a la capacidad nominal de flujo de aire, y 3) una cubierta rígida, que se extiende a toda profundidad del medio filtrante. El medio filtrante esta constituido por un papel hecho de fibras de vidrio submicrónicas, dentro de una matriz de fibra de vidrio, con un diámetro mayor (1 a 4μm).

Ya que los filtros HEPA se diseñan básicamente para obtener una elevada eficiencia, sus capacidades de carga de polvo están limitadas y a una práctica común utilizar prefiltros para aumentar la vida de operación. En general los filtros HEPA deben estar protegidos de 1) hilazas 2) partículas mayores a 1 o 2 μm de diámetro y 3) concentraciones de polvo mayores a 23 mg/m3.

No se ha encontrado evidencia científica de contaminación microbiana producida por la penetración de los filtros HEPA íntegros. Con su capacidad de retención de no menos del 99.97% de partículas mayores que 0.3μm la penetración de microorganismos es casi imposible. La manipulación y el acondicionamiento de productos, en los que se debe mantener la esterilidad, se realiza en un lugar de trabajo de clase 100, como cabina de flujo laminar ubicado dentro de una zona que puedan corresponder a una sala estéril de clase 100 o superior y con circulación de aire vertical, horizontal o mixto.

10. MONITOREO AMBIENTAL [4,19]

El monitoreo ambiental debe tener en cuenta las realidades del crecimiento microbiológico y el recobro. El plan de muestreo ambiental debe incluir lugares representativos en la zona crítica ISO Clase 5 así como en el entorno. Estos sitios deben muestrearse diariamente. Las superficies criticas como paredes y pisos deben muestrearse semanalmente para asegurar que el programa de desinfección de la empresa se está realizando adecuadamente. El muestreo ambiental de rutina en el personal debe limitarse al estudio de guantes, aunque en algunos casos puede ser deseable un muestreo más intensivo del personal sobre una base trimestral.

Puede realizarse el muestreo directo de las superficies en contacto con el producto, como las tolvas alimentadoras de partes o los cazos y las agujas de llenado, aunque los resultados no deben considerarse indicadores de esterilidad o asepsia.

Los programas de control microbiano en ambientes controlados deben evaluar la eficacia de las prácticas de limpieza y desinfección realizadas por el personal que podrían afectar la biocarga del ambiente controlado. El control microbiano independientemente de la sofisticación del sistema, no debe necesariamente identificar y cuantificar todos los contaminantes microbianos presentes en dichos ambientes controlados. Sin embargo el control microbiano de rutina debe suministrar información suficiente para determinar que el ambiente controlado está funcionando en un estado de control adecuado.

El control microbiano del ambiente y el análisis de datos por parte del personal calificado permite mantener un estado de control en cuartos limpios y otros ambientes controlados. Debe realizarse un muestreo del ambiente durante el funcionamiento normal para recopilar datos significativos. El muestreo microbiano debe realizarse cuando los materiales estén en la zona, se estén desarrollando las actividades de procesamiento y este presente una todo el personal operativo.

El control microbiano de cuartos limpios y algunos otros ambientes controlados, cuando corresponda, debe incluir la cuantificación del contenido microbiano del aire del cuarto, del aire del compresor que ingresa a la zona critica, de las superficies, equipos, recipientes de desinfección, pisos, paredes y las prendas del personal (por ejemplo batas y guantes) el objetivo del programa de control microbiano es obtener estimaciones representativas de la biocarga del ambiente.

Un programa de control ambiental debe ser capaz de detectar oportunamente una desviación adversa de las condiciones microbiológicas de modo tal que permita tomar acciones correctivas significativas y eficaces. Aunque se analizan las recomendaciones generales para un programa de control ambiental, es imperativo ajustarlo a las instalaciones y condiciones específicas. Un programa de control ambiental adecuado debe incluir la identificación y la evaluación de lugares de muestreo y la validación de métodos para el muestreo microbiológico del ambiente.

11. CONTROLES AMBIENTALES [4]

Los controles de ingeniería reducen el potencial de contaminación por partículas en el aire en los espacios de trabajo limitando la cantidad y tamaño de contaminantes en el entorno de procesamiento. Se utilizan controles de ingeniería primarios que suelen incluir flujos laminares verticales, flujos laminares horizontales, gabinetes de bioseguridad y barreras aisladoras. El control ambiental primario debe proporcionar una calidad de aire ISO clase 5 como mínimo (ver tabla) para la exposición directa de los ingredientes y componentes.

Tabla Clasificación ISO (Organización Internacional de Normalización) de partículas en el aire ambiental (Los limites se expresan en partículas de 0.5µm y mas grandes por metro cúbico (ISO actual) y pies cúbicos.

Nombre de la clase	**Tamaño de la partícula**		
Clase ISO	FS 209E EE. UU.	ISO, m3	FS 209E, pies3
3	Clase 1	35.2	1
4	Clase 10	352	10
5	Clase 100	3520	100
6	Clase 1000	35 200	1000
7	Clase 10 000	352 000	10 000
8	Clase 100 000	3 520 000	100 000

El flujo de aire a través de filtros HEPA es unidireccional o columnar. En general el ambiente de trabajo debe tener las superficies de trabajo más limpias (flujos laminares horizontales o verticales, gabinetes de bioseguridad o aisladores) ubicados en una zona amortiguadora, presidida por una antesala que proporcione un área limpia para que el personal se coloque las protecciones personales como cofias, guantes trajes o el uniforme completo para el cuarto limpio. Debe comprobarse que la clase de aire del cuarto amortiguador o central sea mejor que la del ambiente para reducir el riesgo de arrastrar o introducir contaminantes en el ambiente de flujo unidireccional filtrado. Por ejemplo las corrientes de aire fuertes proveniente de las puertas abiertas, el tráfico de personal o los flujos de aire provenientes de los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado pueden alterar fácilmente el flujo de aire columnar unidireccional en los bancos de trabajo abiertos. Los operadores también pueden producir alteraciones en el flujo de aire con sus propios movimientos y al colocar objetos sobre la superficie de trabajo.

Las zonas amortiguadoras o cuartos limpios en los que se encuentran los bancos de flujo laminar deben proporcionar una calidad de aire ISO clase 8 como mínimo. Las tareas desarrolladas dentro del área amortiguadora deben limitarse a aquellas para las que se requiere un ambiente controlado.

11.1 Campanas de flujo laminar

Es una mesa que proporciona un entorno de aire filtrado de manera especial, el cual barre el área de trabajo y provee las condiciones asépticas para las actividades. El aire regular de la habitación se hace pasar por un prefiltro burdo o de baja eficiencia hacia una abertura de entrada en la campana; después el flujo de aire pasa por un plano donde se eliminan las partículas de mayor tamaño y atraviesa un patrón de flujo paralelo unidireccional (flujo laminar) a través de un filtro HEPA. El aire es reorientado y pasa por un filtro y sobre el área de trabajo a una velocidad de 90 pies/minuto la cual es suficiente para barrer el material particulado, alejándolo del área de trabajo. Las mesas de trabajo con flujo de aire laminar se certifican como clase 100. Se encuentran disponibles como campanas de flujo horizontal o vertical.

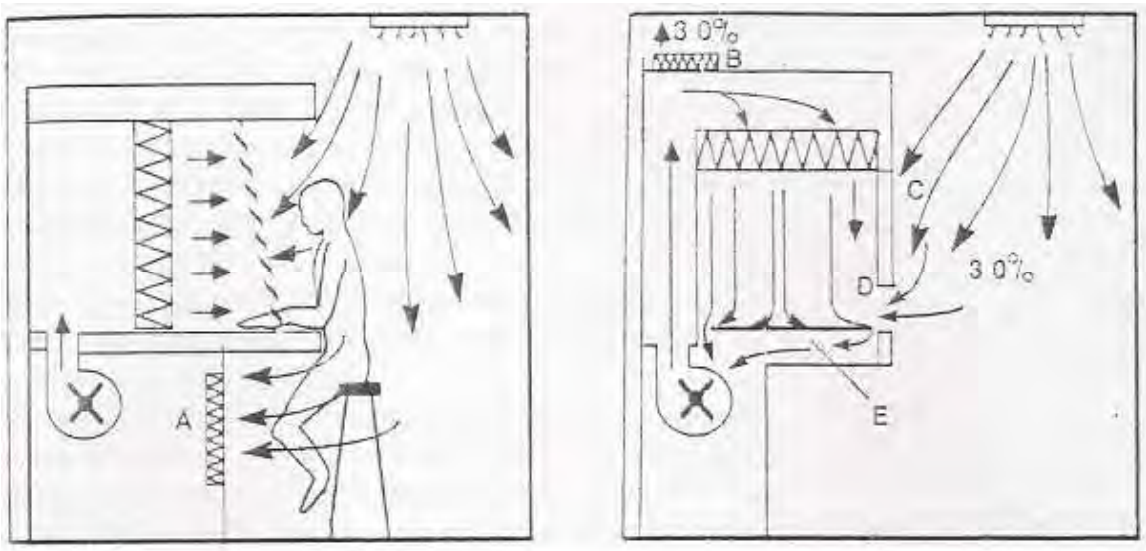


Figura 1. Campana de flujo laminar

12. INTERVENCIONES HUMANAS EN EL PROCESO ASÉPTICO [20]

Es apropiado enfocarse a las intervenciones humanas llevadas a cabo durante el proceso aséptico porque ningún otro factor tiene el mismo potencial para introducir contaminación. Los procesos de esterilización, la sanitización ambiental, el diseño de los cuartos, y los sistemas de calefacción y ventilación son todos sustancialmente menos significativos como fuentes de contaminación. El personal continuamente suelta microorganismos y partículas a su alrededor y los materiales del vestido no pueden contener a los millones de organismos presentes en la piel humana. La proximidad del personal y por los tanto el numero sustancial de microorganismos potencialmente contaminantes para los materiales estériles, los componentes y las superficies durante el desempeño de las intervenciones es en gran medida inevitable en los cuartos limpios con personal.

12.1. Intervenciones rutinarias y no rutinarias

Las intervenciones en las operaciones de proceso aséptico caen en dos categorías principales: las rutinarias y las no rutinarias. Las intervenciones rutinarias son actividades que son partes inherentes del proceso aséptico y parte integrales de cada lote. Las intervenciones rutinarias típicas incluyen:

- Armado aséptico del equipo antes de usar.
- Conexión o introducción inicial del producto.
- Suministro introducción de los componentes.
- Ajustes del peso y volumen inicial del llenado.
- Reabastecimiento periódico de los componentes.
- Chequeo y verificación periódica del peso y volumen de llenado.
- Monitoreo ambiental
- Descansos y alimentos del operador.
- Cambios de turno del operador.

- Muestreo de producto.
- Pruebas de integridad del filtro.
- Reemplazo del contenedor del producto.
- Cambios de componentes (diferentes tamaños)
- Cambio del volumen de llenado.
- Cualquier otra actividad de intervención que sea parte integral del proceso.

Las intervenciones no rutinarias son actividades que son predominantemente correctivas y pueden no ser parte de cada lote. Aunque en teoría, las intervenciones no rutinarias pueden no ser necesarias durante el proceso aséptico, en la practica dichas intervenciones son casi siempre requeridas para corregir alguna anomalía. Algunas intervenciones no rutinarias incluyen:

- Aglomeración o suministro inapropiado de los tapones.
- Contenedores caídos rotos o atorados.
- Sellos defectuosos en los contenedores.
- Salpicaduras o fugas del producto.
- Cambio del filtro del producto.
- Ajustes o reemplazo del sensor.
- Reemplazo de la aguja de llenado.
- Reemplazo de la bomba de llenado.
- Cambio del recipiente de tapones
- Ajustes del cronometro.
- Ajustes de la banda transportadora o del riel guía.
- Cualquier otro mal funcionamiento que requiera corrección manual.

13. PROGRAMA DE CAPACITACIÓN DEL PERSONAL [4]

Los productos procesados asépticamente requieren que los fabricantes presenten especial atención a los detalles y mantengan una disciplina rigurosa y una supervisión del personal estricta con el fin de mantener una calidad ambiental adecuada para asegurar la esterilidad del producto final.

La capacitación de todo el personal que trabaja en ambientes controlados es critica. Esta capacitación es igualmente importante para el personal responsable del programa de control microbiano, donde la contaminación de la zona de trabajo limpia podría ocurrir inadvertidamente durante el muestreo microbiano. El control del personal debe realizarse antes y después de trabajar en la zona de procesamiento. Se requiere un programa formal de capacitación del personal para minimizar el riesgo. Dicha capacitación debe documentarse para todo el personal que ingresa a los ambientes controlados. La capacitación debe incluir principios básicos del procesamiento aséptico y la relación que tienen la fabricación y los procedimientos de manejo con las posibles fuentes de contaminación de los productos. Dicha capacitación debe incluir principios básicos de microbiología, fisiología microbiana, desinfección e higiene, selección y preparación de medios taxonomia y esterilización según lo requiera la naturaleza del trabajo del personal en el procesamiento aséptico. El personal involucrado en la identificación microbiana necesita una capacitación especializada sobre los métodos de laboratorio requeridos. Se debe proporcionar al personal capacitación adicional sobre la gestión de los datos ambientales obtenidos.

14. EQUIPOS [10]

Es necesario que los equipos, aparatos y dispositivos utilizados en el área se encuentre en buen funcionamiento en todo momento y dentro de límites de tolerancia aceptables. Deben establecerse por escrito y seguirse los procedimientos de calibrado del equipo, mantenimiento manual, control de funcionamiento correcto, uso y la frecuencia específica para cada una de estas actividades. Estos procedimientos escritos también deben describir el mantenimiento de rutina y su frecuencia. Los resultados de la calibración de los equipos, informes de mantenimiento anual y mantenimiento de rutina deben conservarse en los archivos durante toda la vida útil del equipo.

Los equipos deben reservarse exclusivamente para ser utilizados para preparados parenterales y, donde las condiciones lo impongan, solo para un producto, con el fin de reducir el riesgo de contaminación.

15. REQUERIMIENTOS REGULATORIOS [15]

Particularmente en los campos de la tecnología de cuartos limpios y la manufactura de productos estériles, las regulaciones y guías de las buenas prácticas de fabricación (BPF) y los estándares de cuartos limpios son mutuamente dependientes entre sí. La clasificación de la limpieza del aire, especificada en la Organización Internacional para la Estandarización (ISO) 14944-1:1999(1,) está calificada como una herramienta en el anexo 1 de las BPF de la unión europea (UE) y en la guía del proceso aséptico de la Administración de Alimentos y Fármacos de EUA del 2004. La dependencia mutua de las BPF y los estándares de cuartos limpios es clara en que los estándares de cuartos limpios del ISO no son específicos para la aplicación. Los estándares no aconsejan sobre que niveles de limpieza son aplicables a los procesos específicos. De manera similar, las BPF de la Unión Europea no explican cómo medir la contaminación aérea o como clasificar un ambiente controlado.

La Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país, con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor. En concordancia con el 21 Code of Federal Regulations (CFR) Parte 210 211 contienen regulaciones mínimas de las Buenas Prácticas de Fabricación actuales de métodos que se usan en los medios o controles para la fabricación procesamiento, embalaje de fármacos o retención para asegurar que estos reúnen los requerimientos de seguridad, identidad, potencia, calidad y características de pureza. Estas dos normas establecen requerimientos mínimos de diseño y construcción, luz, aire, tuberías, sanitización etc. que debe cumplir la industria farmacéutica.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El profesional de la carrera de Química Farmacéutico Biológica del área de Farmacia Industrial, egresado de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, es el encargado de evaluar, formular y regular medicamentos y nutrientes comercializados para uso humano, que se expendan en el entorno de los Estados Unidos Mexicanos, e inclusive fuera del país, manteniendo la calidad, seguridad, estabilidad y eficacia, así como de utilizar normas para regular su comercialización, utilización y administración, al margen de las leyes nacionales y tratados internacionales protegiendo la salud de los consumidores.

La carrera de Química Farmacéutico Biológica de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza forma profesionistas con un alto grado de experiencia debido a que cuenta con escenarios reales, entre su infraestructura se encuentra una Planta Piloto Farmacéutica diseñada en 1974 y puesta en operación en 1978, que tiene entre sus objetivos la formación de farmacéuticos con un alto nivel académico, dentro de esta se encuentra un área de cuartos limpios, la cual es una zona o instalación compuesta por varios cubículos y cuenta con una campana de flujo laminar cuyos niveles de limpieza del aire, presión diferencial, temperatura y otros parámetros ambientales, como pueden ser humedad y niveles sonoros y luminosos, tienen que mantenerse dentro de límites concretos marcados por la normatividad nacional vigente, la cual debe considerar tres aspectos principales: la protección del producto, la protección del personal y la protección del medio ambiente.

Con base en lo anterior, se propone la realización de la calificación del área de cuartos limpios, elaborando los protocolos de calificación y procedimientos que debe cumplir el área para que los alumnos de sexto a noveno semestre que trabajen en esta instalación aprendan y comprendan los requerimientos de las áreas asépticas ya que uno de los objetivos de estas es la elaboración, manipulación, almacenaje, etiquetado y distribución de mezclas parenterales, así como el mostrar los materiales equipos, protección e infraestructura mínima para la elaboración de estos, con el fin de evaluar las características en el área de aseguramientos de calidad, para realizar una mejora continua.

IV. OBJETIVOS

1. Objetivo general

Calificar el área aséptica de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

2. Objetivos particulares

Calificar la instalación del área aséptica de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.
Calificar la operación del área aséptica de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.
Calificar el desempeño del área aséptica de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

V. HIPOTESIS.

Al calificar el área aséptica de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza se garantiza la eficiencia de los procesos que ahí se realizan y esto ayudara a mejorar el aprendizaje de los alumnos de 6º a 9º semestre, permitiendo mantener las instalaciones dentro de la normatividad vigente.

VI. METODOLOGIA

1. Material y equipo

1.1 Material

Cajas petri de vidrio pyrex de 90 mm
Matraz erlenmeyer de 1 L
Mechero Fischer
Uniformes para área aséptica (escafandra, cubre boca, overol, botas, guantes y goggles)
Detergente (bacte 24 mL/1000 agua)
Sanitizante (Fermi-Bac (1 parte en 100))
Planos de la planta

1.2Equipo

Balanza analítica. Marca: ADAM, Modelo: PW254, No. de inventario: 02245684
Contador de partículas. Marca: LIGHTHOUSE, Modelo: Handheld 3016, No inventario: 02253860
Microanometro. Marca: ALNOR, Modelo: AXD620. No. de inventario: 02245082
Termo anemómetro. Marca: ALNOR Modelo: Rotating Vane Anemometer RVA801, No. inventario: S/N
Termohigrometro. Marca: ILAC.MRA, Modelo: 4040, No. inventario: 2271476
Autoclave. Marca: EVAR, Modelo: EV-36, No. de inventario: 02241903
Estufa de incubación. Marca: Felisa, No. de inventario: 2131766
Multimetro. Marca: EXTECH, Modelo: KEW1011 No. de inventario: 1003691

1.3 Reactivos

Medios de cultivo

- Agar soya tripticaseina Bioxon, lote 8210241
- Agar papa dextrosa Bioxon, lote 7124946

VII. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

A. Revisión bibliográfica

B. Evaluación inicial de forma visual de las condiciones del área

C. Recopilar la documentación relacionada al área

D. Diseñar el protocolo de calificación del área y de los sistemas auxiliares de a cuerdo a las especificaciones de la legislación vigente.

E. Verificar que los instrumentos utilizados estuvieran calibrados y vigentes.

F. Se localizo e identifico los componentes de la planta así como los sistemas críticos.

G. Se realizo la limpieza y sanitización del área

H. Se llevo a cabo el conteo de partículas viables exponiendo placas por 4 horas para la cuantificación de hongos y bacterias a nivel de piso.

I. Se llevo a cabo el conteo de partículas no viables utilizando un contador de partículas marca LIGHTHOUSE.

J. Se efectuó la determinación de la velocidad de aire, usando un anemómetro marca ALNOR

K. Se determinaron los cambios de aire por hora.

L. Se determino la presión diferencial en cada una de las áreas con respecto al área contigua.

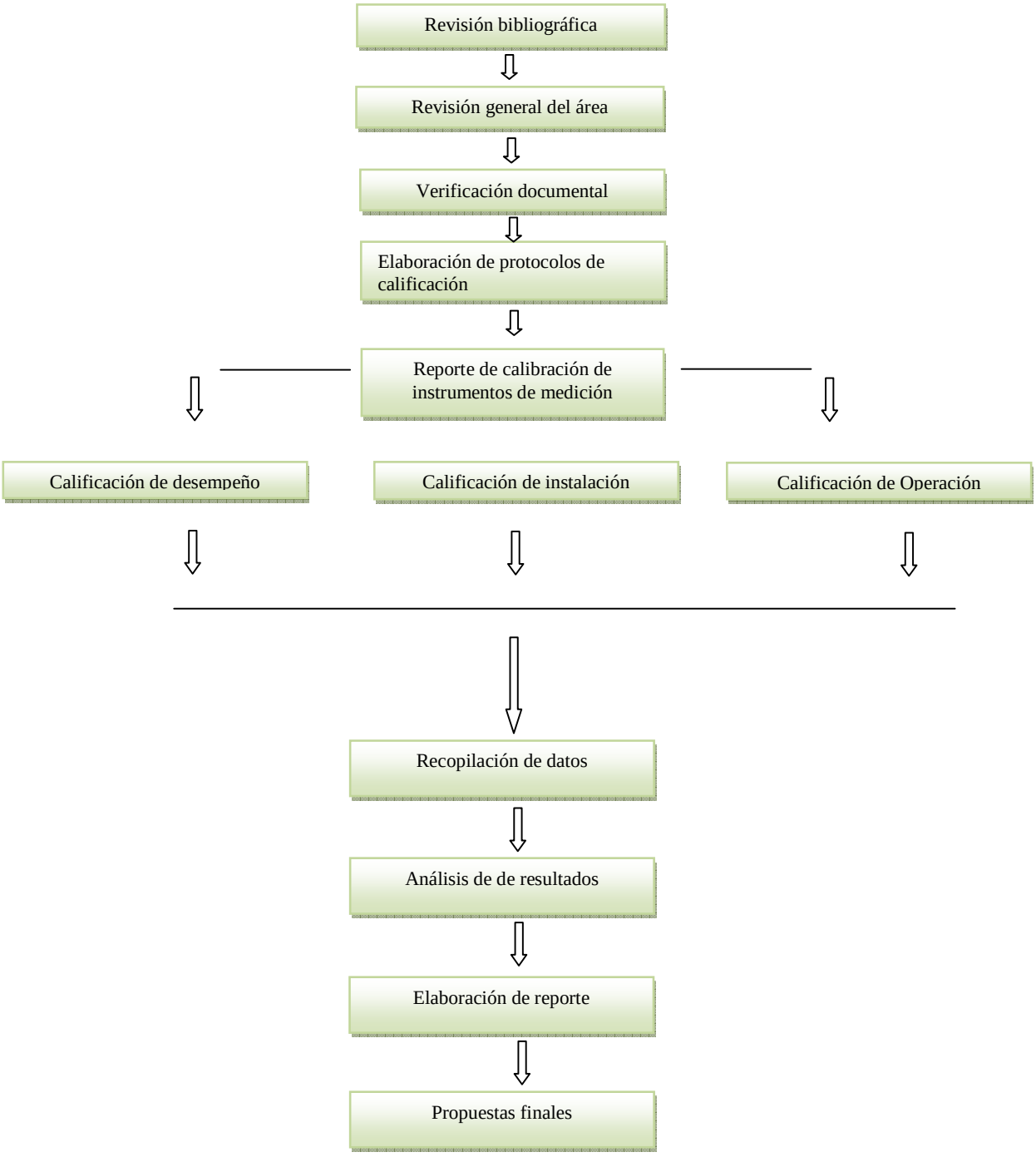
M. Se llevaron a cabo las mediciones de temperatura y humedad relativa tomando lecturas diariamente.

N. Se determino la direccionalidad de la corriente de aire con una prueba de humo para determinar el tipo de flujo que presenta.

O. Resultados

P. Análisis de resultados

Diagrama de flujo



VIII. RESULTADOS

Se comprobó que en el área se pueden realizar los trabajos de enseñanza-aprendizaje que permite a los alumnos trabajar en escenarios reales realizando actividades propias de un área aséptica, ya que se permite en forma desahogada realizar todas las actividades docentes. Las instalaciones cuentan con las condiciones básicas de de un área aséptica como son acabados sanitarios, pasos de materiales (estufas, autoclaves y cabinas), áreas adyacentes para vestido y desvestido de los usuarios, consta de la iluminación adecuada. Entre su equipo cuenta con una campana de flujo laminar que permite realizar llenado aséptico. Los contactos eléctricos están ubicados de tal forma que permiten la funcionalidad del equipo y el voltaje es el adecuado. La temperatura y humedad relativa se encuentran dentro de los límites establecidos por la norma oficial mexicana NOM 059-SSA1-2006.

Por otra parte tiene deficiencias en le instalación como que las puertas no cierran herméticamente lo que permite que entre aire del exterior, no todas las puertas ajustan con sus marcos por lo que estas se arrastran ocasionando que se talle el piso, existe un gran número de grietas en toda la instalación ya sea paredes, pisos o techo, las puertas, ventanas y lámparas forman esquinas que permiten la acumulación de polvo, el sistema de ventilación no cuenta con extracción de aire, no existen sistemas de intercomunicación, indicadores de presiones diferenciales, controles de temperatura y humedad.

El conteo de partículas viables y no viables excede los límites establecidos por la norma oficial mexicana NOM 059-SSA1-2006 (< 1UFC por placa y < 3520 partículas de 0,5-5micras por metro cúbico respectivamente). La velocidad de flujo de aire es mayor de 0,3m/s$\pm$ 20%, los cambios de aire por hora son más de 20, las presiones diferenciales no son positivas en todas las áreas, en el pasillo y paso de materiales son presiones negativas, pero no cumplen con lo establecido en la norma.

IX. PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN

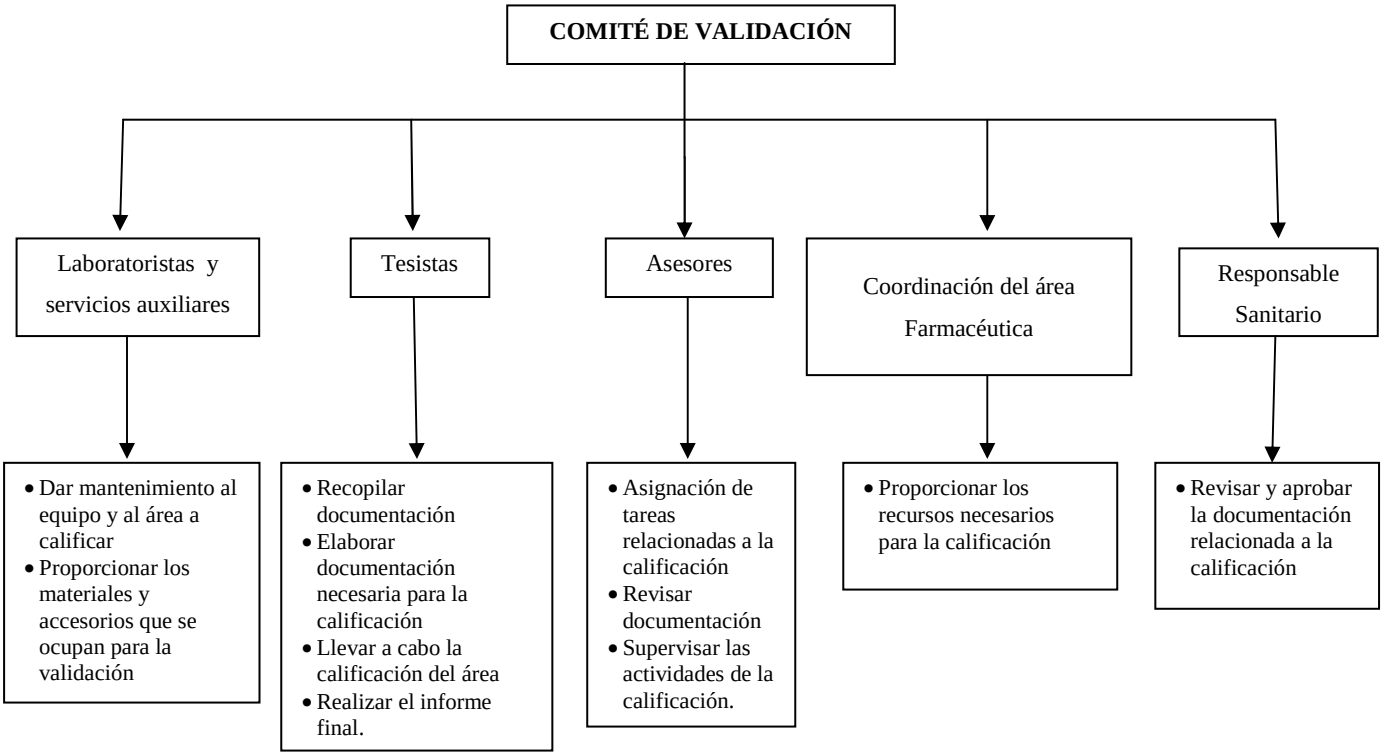
I. OBJETIVO.

Realizar una verificación documentada de las características físicas, funcionales y de desempeño para garantizar con un alto grado de certeza que el área aséptica de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza cumple con las especificaciones establecidas para su uso.

II. ALCANCE.

Este procedimiento aplica al área aséptica de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

III. RESPONSABILIDADES

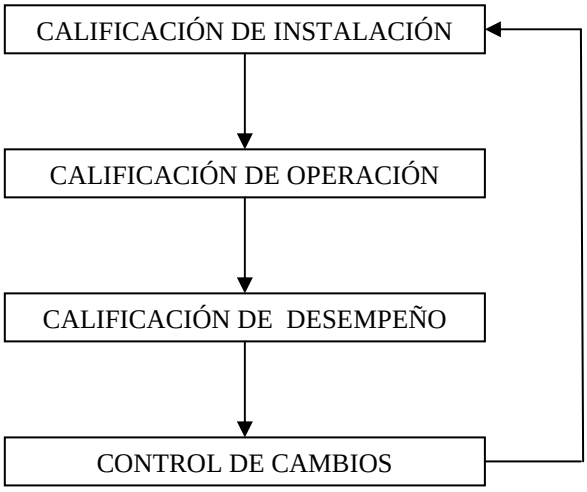


IV. CRITERIOS DE RECALIFICACIÓN

La calificación de Instalación y de Operación se mantendrá vigente al menos que el área sufra un cambio arquitectónico que afecte la calidad del producto.

La Calificación se mantendrá vigente un año a partir de la finalización de la ejecución del protocolo de calificación.

V. DIAGRAMA DE BLOQUES



VI. ORGANIZACIÓN DEL DOCUMENTO

- **Sección 1 Información General**
- **Sección 2 Calificación de Instalación**
- **Sección 3 Calificación de Operación**
- **Sección 4 Calificación de Desempeño**
- **Sección 5 Reporte de calificación**
- **Sección 6 Anexos**

SECCIÓN 1 INFORMACIÓN GENERAL

DESCRIPCIÓN DEL ÁREA

El Área está ubicada dentro de la planta piloto de los laboratorios farmacéuticos Zaragoza consta de siete cubículos (paso de materiales, filtrado, llenado 1, llenado 2, pasillo, vestido 2, vestido1) clasificada como clase A de a cuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos ya que ahí se realiza la preparación y llenado de soluciones parenterales.

Plano No 1. Diagrama del área aséptica.

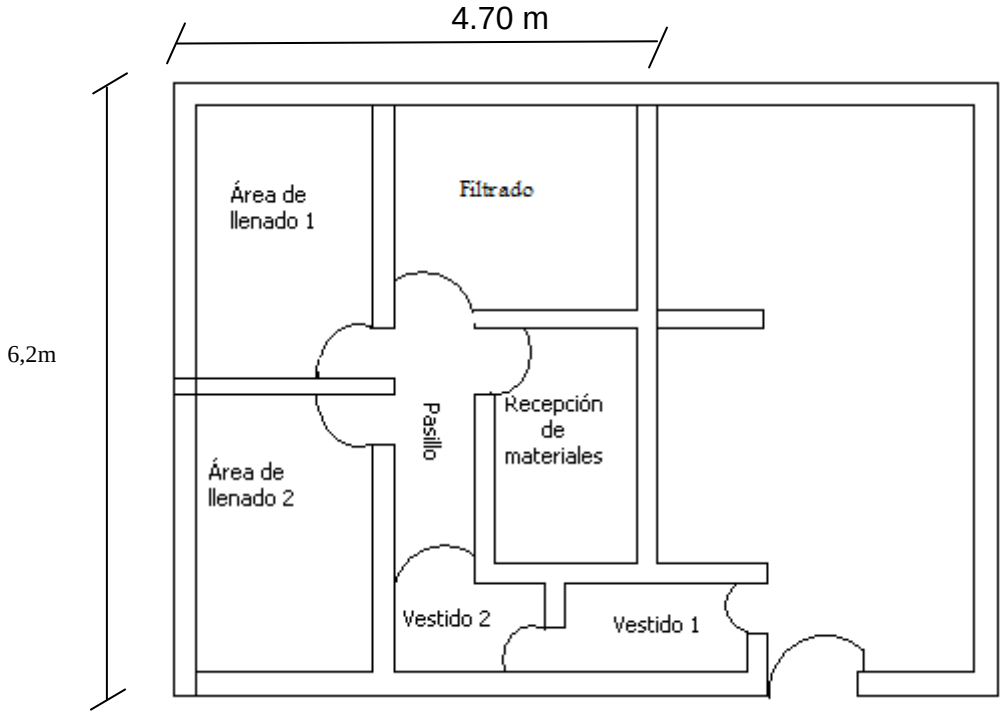


Tabla. 1 Dimensiones del área obtenidas de manera práctica. Las dimensiones de cada cubículo no se especifican en el plano original.

Área	Largo (m)	Ancho (m)	Alto (m)	Area total (m2)	Volumen (m3)
Vestido 1	1.4	1.5	2.3	17.5	4.8
Vestido 2	1.4	1.7	2.3	19.1	5.5
Pasillo	2.5	0.8	2.3	18.9	4.5
Paso de materiales	2.4	1.5	2.3	24.8	8.1
Filtrado	2.4	1.9	2.3	28.3	10.2
Llenado 1	2.9	1.8	2.3	31.9	11.9
Llenado 2	2.9	1.8	2.3	31.9	11.9

SECCIÓN 2 1.CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

OBJETIVO:

- Verificar que el área cumpla con las especificaciones de requerimientos de usuario y de diseño de acuerdo a la función para la que esta destinada.

METODOLOGÍA

Realizar las siguientes pruebas llevando a cabo la metodología propuesta.

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Planos arquitectónicos	Cuenta con planos arquitectónicos y de la instalación como: tuberías, ventilación y equipo con especificaciones vigentes de ingeniería.	Visual	Solo cuenta con planos de construcción	No cumple
Dimensiones:	Se permite en forma desahogada el desempeño de los trabajos que se llevan a cabo, tomando en cuenta las dimensiones de los equipos, los espacios necesarios para la acumulación temporal de materiales.	Practico	Cumple	Cumple
Acabados sanitarios	El área cuenta con acabado sanitario.	Visual	Cumple	Cumple
Esta identificada	ET-LF-24	Visual	Cumple	Cumple
Cuenta con PNO de limpieza de área.	Existente Vigente.	Visual	Cumple	Cumple
Iluminación	Las áreas deben estar adecuadamente iluminadas.	Visual	Cumple	Cumple
Contactos eléctricos	Presente.	Visual	Cumple	Cumple

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Extracción de Aire	Presente	Visual	No cumple	No cumple
Inyección de aire	Presente	Visual	Cumple	Cumple
Unión puerta-pared, ventana-pared	Las puertas y ventanas están emparejadas con las paredes para reducir al mínimo repisones donde se puedan acumular contaminantes.	Visual	Los marcos de las ventanas y las puertas tienen esquinas que acumulan polvo.	No cumple
Filtros	Cuenta con filtros terminales con un 99,997% de eficiencia.	Visual	No cumple	No cumple
Unión piso-pared	Acabado sanitario	Visual	Cumple	Cumple
Unión pared-techo	Acabado sanitario	Visual	Cumple	Cumple
Unión pared-ventana	Acabado sanitario	Visual	Cumple	Cumple
Unión pared-puerta	Acabado sanitario	Visual	Cumple.	Cumple
Unión pared-pared	Acabado sanitario	Visual	Cumple	Cumple
Unión techo-lámpara	Acabado sanitario	Visual	Cumple	Cumple
Unión techo-puerta	Acabado sanitario	Visual	Cumple	Cumple
Temperatura, vibraciones, humedad, ruido	No deben perjudicar al producto ni al operador, directa o indirectamente.	Practico	Cumple	Cumple
Techos falsos	Están adecuadamente sellados para evitar en forma total la entrada de polvo y microorganismos.	Visual	Las entradas de las lámparas tienen orificios	No cumple

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Puertas	Las puertas cierran tan herméticamente que no puede penetrar ningún microorganismo.	Visual	Las puertas no cierran herméticamente	No cumple
	Al abrir la puerta no penetra aire exterior no filtrado.	Visual	No cumple	No cumple
	El espesor de los vidrios es tal que garantiza su resistencia.	Visual	Cumple	Cumple
	Deben estar emparejadas con sus marcos.	Visual	Las puertas del área de filtrado y la que divide al pasillo y cuarto de vestido 2 no están parejas	No cumple
	Fabricada de materiales de fácil limpieza.	Visual	Cumple	Cumple
	Reducen al mínimo repisones donde se puedan acumular contaminantes.	Visual	Los marcos están huecos y permiten la acumulación de polvo, en el empalme con la puerta tienen un material que desprende pelusa	No cumple
Recubrimientos	El recubrimiento de pisos, paredes y techos se utilizan materiales que resistan a los agentes químicos, desinfectantes y de limpieza.	Visual	Está recubierta de pintura epóxica	Cumple
Indicadores y alarmas	Se cuenta con indicadores y alarmas para detectar oportunamente fallas en el sistema de aire, para tomar las medidas necesarias, de acuerdo al PNO correspondiente.	Visual	No cumple	No cumple

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Sistema de aire	Debe controlarse de tal manera que cumpla con los parámetros de su diseño (flujo, velocidad, presión diferencial, partículas viables, partículas no viables, humedad relativa, temperatura, perfil de flujo de aire, cambios de aire), en base al PNO correspondiente.	Practico	No cumple	No cumple
Accesos y dispositivos	Cuenta con dispositivos de seguridad que indique, en donde existen dobles puertas, (como en los pasos de materiales, de equipos y de personal) si alguna de las puertas está abierta, para evitar que estas puedan ser operadas simultáneamente.	Visual	No cumple	No cumple
Sistemas de intercomunicación	Existen sistemas de intercomunicación con el resto del área y con cualquier otra que se considere pertinente.	Visual	No cumple	No cumple
Vestidores	Cuenta con un cubículo anexo que sirve como vestidor y desvestidor para el cambio del uniforme de trabajo por el uniforme del cuarto limpio.	Visual	Cumple	Cumple
	Deben ser de fácil acceso y en correspondencia con el número usuarios.	Visual	Cumple	Cumple
Indicadores de presiones diferenciales	Cuenta con indicadores de presión diferencial fijos.	Visual	No cumple	No cumple
Ductos de ventilación y líneas de energía eléctrica	Deben encontrarse ocultas o fuera de las instalaciones. Su ubicación y diseño debe ser tal, que permita su mantenimiento.	Visual	Cumple	Cumple

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Control de temperatura	Cuenta con control de temperatura.	Visual	No cumple	No cumple
Control de humedad	Cuenta con control de humedad	Visual	No cumple	No cumple
Ubicación	El área está físicamente separada de otras áreas.	Visual	Cumple	Cumple
Unión techo-rejilla de inyección de aire	Acabado sanitario.	Visual	Cumple	Cumple
Muebles, equipos, materiales y otros artículos	Son impermeables y resistentes a los desinfectantes y otros artículos de limpieza y no liberan partículas.	Visual	Cumple	Cumple
	Solo deben estar instalados los aparatos y objetos necesarios para el trabajo aséptico.	Visual	Cumple	Cumple
Lámparas	Evita la acumulación de polvo y su limpieza es fácil.	Visual	Las lámparas uv sobresalen del techo y no permiten su limpieza.	No cumple
	Cubierta protectora lisa.	Visual	Las lámparas uv no tienen cubierta protectora lisa.	No cumple
Paredes	Superficie lisa, sin grietas.	Visual	Superficie lisa con grietas.	No cumple
	Fácil de limpiar.	Visual	Cumple	Cumple
Techo	Superficie lisa, sin grietas.	Visual	Superficie lisa con grietas.	No cumple
	Fácil de limpiar.	Visual	Cumple	Cumple
Piso	Superficie lisa, sin grietas.	Visual	Superficie lisa con grietas.	No cumple
	Fácil de limpiar.	Visual	Cumple	Cumple

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Ventanas	Cierran tan herméticamente que no puede penetrar ningún microorganismo.	Visual	Cumple	Cumple
	Están emparejadas con las paredes, para reducir al mínimo repisones donde se puedan acumular contaminantes.	Visual	Los marcos de las ventanas forman esquinas que facilitan la acumulación de polvo	No cumple
	El espesor de los vidrios es tal que garantiza su resistencia.	Visu al	Cumple	Cumple
Campanas de flujo laminar	El área cuenta con campanas de flujo laminar.	Visual	Cumple	Cumple
Pasillo	Cuenta con aire filtrado	Visual	No cumple	No cumple
Hornos y autoclaves	Cuenta con hornos y/o autoclaves dotados con doble puerta.	Visual	Cumple	Cumple
Paso de materiales	Cuenta con una cabina de paso de materiales.	Visual	Cumple	Cumple
Controles de encendido y apagado de luz	Están identificados	Visual	No cumple	No cumple
	Están ubicados de tal forma que no afecte la integridad del operador.	Visual	Los controles de las lámparas uv están dentro de los cuartos por lo que el operador se expone a la luz uv.	No cumple
Conexiones eléctricas	Son apropiadas de a cuerdo a la clavija del equipo que se encuentra en el área.	Visual	Cumple	Cumple
Elementos que penetran en el techo o paredes	Cualquier elemento que penetre en el techo o las paredes deben estar sellados.	Visual	Las lámparas uv sobresalen del techo	No cumple
Áreas adyacentes	El área adyacente al área aséptica está clasificada como “clase B” según la norma 059.	Visual	No cumple	No cumple
Tuberías	Están identificadas, en base al código de colores de la NOM-028-STPS-1994 para servicios generales.	Visual	No cumple	No cumple
	Deben estar ocultas	Visual	El área de llenado 1 tiene tuberías que sobresalen de la pared.	No cumple

Emplee el siguiente formato para las Desviaciones.

Descripción de la Desviación	Cualquier resultado de incumplimiento obtenido en la calificación de la instalación se considera una desviación	
Dictamen sobre la Desviación.	□ Se resolvió satisfactoriamente. Ver solución abajo. □ No se resolvió. Ver plan a seguir abajo.	
Solución / Plan de acción	Informar del problema al responsable de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza quien deberá tomar las acciones correctivas pertinentes	
Certificación de la corrección/no corrección de la Desviación.	Realizado por Arriaga González José Armando Realizado por Ramos Moreno Elizabeth Revisado por: QFB Cirenia Sandoval López	Fecha:_____ Fecha:_____

EVALUACIÓN FINAL

La siguiente información solo deberá llenarse si el área cumple con todos los requerimientos de la Calificación de la Instalación.

- Todos los requerimientos de la Calificación de la Instalación han sido completados.

Pasa	Falla
☆	

- El sistema debe estar en condiciones adecuadas para poder comenzar la Calificación de la Operación basándose en los datos de esta calificación.

Pasa	Falla
☆	

- Cualquier desviación encontrada durante la calificación debe estar resuelta y documentada en la sección destinada a esta función.

Pasa	Falla
☆	

Firmas de Finalización de la Calificación de Instalación (CI)

ACTIVIDAD	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Realizó	José Armando Arriaga González		
Realizó	Ramos Moreno Elizabeth		
Revisó	QFB. María Cirenia Sandoval López		
Revisó	QFB Domitila Burgos Jara		

SECCIÓN 3

2. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

DOCUMENTOS REQUERIDOS

Las siguientes etapas se concluyeron con éxito para poder realizar la Calificación de la Operación.

Documento	Cumple	No cumple
Calificación de Instalación (CI) del área aséptica de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza completado exitosamente.	☆	

OBJETIVO:

- Verificar el funcionamiento de los servicios y sistemas indicados en la CI de acuerdo a las especificaciones de operación correspondiente.

INSTRUMENTO DE MEDICIÓN REQUERIDO

El siguiente instrumento es necesario para completar las pruebas de Calificación de Operación.

INSTRUMENTO	DESCRIPCIÓN	
MULTIMETRO	Fabricante	KYORITSU ELECTRICAL INSTRUMENTS WORKS LTD
	Modelo	KEW1011
	No. de serie	0291169
	Certificado de calibración	255859
	No. Inventario UNAM	10036991

METODOLOGÍA

Realizar las pruebas descritas en la siguiente tabla:

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Voltaje de contactos eléctricos	Deben cumplir con las necesidades de corriente de cada uno de los equipos empleados. 110-220 volts.	Mulltímetro	119,0 volts	Cumple
Encendido de lámparas	Al apretar el contacto de iluminación, las lámparas se encienden y el área esta iluminada de forma adecuada	Visual	Funcional	Cumple
Apagado de lámparas	Al apretar el contacto de iluminación cuando las lámparas se encuentran encendidas, estas se apagan.	Visual	Funcional	Cumple
Inyección de aire	Funcional	Al colocar un papel debajo de la rejilla de inyección de aire, este debe moverse en dirección contraria a ella.	Funcional	Cumple
Extracción de aire	Funcional	No está presente	No funcional	No cumple
Flujo de materiales	El flujo de personal será siempre en un solo sentido, evitando flujos encontrados.	Visual	Cumple	Cumple
Uniforme	El material y diseño de la ropa es confortable y genera el mínimo de partículas.	Visual	Cumple	Cumple
	Es previamente esterilizado	Control físico y microbiológico	Cumple	Cumple

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Personal	El flujo de personal será siempre en un solo sentido, evitando flujos encontrados.	Visual	Cumple	Cumple
	Se permite la seguridad y acceso controlado del personal.	Visual	Cumple	Cumple
	El personal empleado en el área (incluyendo el de limpieza y el de mantenimiento recibe capacitación en conceptos básicos de microbiología, técnicas de vestido, técnicas asépticas, reglas de higiene y otros temas específicos para productos estériles.	Visual	Cumple	Cumple
	Se realizan evaluaciones periódicas para verificar que los limites de contaminación microbiológica en el área y superficies, se mantiene dentro de los establecido.	Visual	No cumple	No cumple
Preparación de materiales productos de llenado y esterilización	Se realizan en zonas separadas dentro del área.	Visual	Cumple	Cumple
Carros y planchas metálicas	Son de acero inoxidable con ruedas de buena calidad para facilitar su movilidad y limpieza.	Visual	Cumple	Cumple

Emplee el siguiente formato para las Desviaciones.

Descripción de la Desviación	Cualquier resultado de incumplimiento obtenido en la calificación de la instalación se considera una desviación	
Dictamen sobre la Desviación.	□ Se resolvió satisfactoriamente. Ver solución abajo. □ No se resolvió. Ver plan a seguir abajo.	
Solución / Plan de acción	Informar del problema al responsable de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza quien deberá tomar las acciones correctivas pertinentes	
Certificación de la corrección/no corrección de la Desviación.	Realizado por Arriaga González José Armando Realizado por Ramos Moreno Elizabeth Revisado por: QFB Cirenia Sandoval López	Fecha:_____ Fecha:_____

EVALUACIÓN FINAL

Las siguiente información solo deberá llenarse si el área cumple con todos los requerimientos de la Calificación de Operación.

- Toda el área deberá permanecer en su condición normal de operación.

Pasa	Falla
☆	

- Todos los requerimientos de la Calificación de la Operación han sido completados.

Pasa	Falla
☆	

- El sistema debe estar en condiciones adecuadas para poder comenzar la Calificación del Desempeño basándose en los datos de esta calificación.

Pasa	Falla
☆	

- Cualquier desviación encontrada durante la calificación debe estar resuelta y documentada en la sección destinada a esta función.

Pasa	Falla
☆	

Firmas de Finalización de la Calificación de Operación (CO)

ACTIVIDAD	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Realizó	Arriaga González José Armando		
Realizó	Ramos Moreno Elizabeth		
Revisó	QFB María Cirenia Sandoval López		
Revisó	QFB Domitila Burgos Jara		

SECCIÓN 4

3. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO

DOCUMENTOS REQUERIDOS

Las siguientes etapas se deben haber concluido y estar debidamente documentadas para poder realizar la calificación de desempeño

Documento	Cumple	No cumple
Calificación de Instalación (CI) y Calificación de Operación (CO) del área aséptica de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza	☆	

OBJETIVO:

- Verificar el cumplimiento de requerimientos del usuario

INSTRUMENTO DE MEDICIÓN REQUERIDO

El siguiente instrumento es necesario para completar las pruebas de Calificación de Desempeño. Los certificados de calibración se muestran en el anexo 1

INSTRUMENTO	DESCRIPCIÓN	
Contador de partículas	Fabricante	Worldwide solutions
	Modelo	Handheld 3016
	No. de serie	060302014
Microanemómetro	Fabricante	ALNOR
	Modelo	AXD620
	No. de serie	AXD620730001
Multímetro	Fabricante	EXTECH
	Modelo	KEW 1011
	No. de serie	0291169
Termohigrometro	Fabricante	ILAC-MRA
	Modelo	5500
	No. de serie	26.66 2025

INSTRUMENTO	DESCRIPCIÓN	
Termoanemómetro	Fabricante	ALNOR
	Modelo	RVA801
	No. de serie	A00827

METODOLOGÍA

Realizar las pruebas descritas en la siguiente tabla bajo condiciones estáticas.

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA
1.- Partículas Viables	≤ 1UFC/placa	Realizar una exposición de 22 placas con agar soya tripticaseina y 22 placas con agar dextrosa papa esteriles a nivel de de piso.
2.- Partículas no viables/m^3	<3520 /m3 partículas de 0,5 – 5 **µm**, 0/m3 partículas de mayores de 5 **µm**	Realizar el conteo con el contador de partículas por triplicado
3.- Velocidad de flujo de aire	0,3 m/s ± 20% o mayor cuando las características del producto lo requiera.	Medir la velocidad de aire con el termoanemómetro a 15 cm de distancia de la rejilla de inyección de aire. Realizar la medición por triplicado.
4.- Cambios de aire por hora	No menos de 20	Con los resultados de la velocidad de flujo de aire calcular los cambios de aire por hora (CAH) con la siguiente formula. CAH= V*A*3600/Vol Donde: V= velocidad de aire (m/s) A= área de la media filtrante (m^2) 3600= Factor de conversión de segundos a horas Vol= volumen del cuarto
5.- Presión diferencial	15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada.	Medir las presiones diferenciales con el microanemometro
6.- Temperatura	18-25 ºC	Monitorear la temperatura diariamente con un termo higrómetro
7.- Humedad relativa	30-65%	Monitorear la humedad relativa diariamente con un termo higrómetro
8.-Tipo de flujo	Flujo vertical laminar unidireccional	Realizar prueba de humo

Requerimiento 1. Partículas viables

Diagrama No. 2 Ubicación de rejillas de inyección de aire dentro de los cubículos del área aséptica.

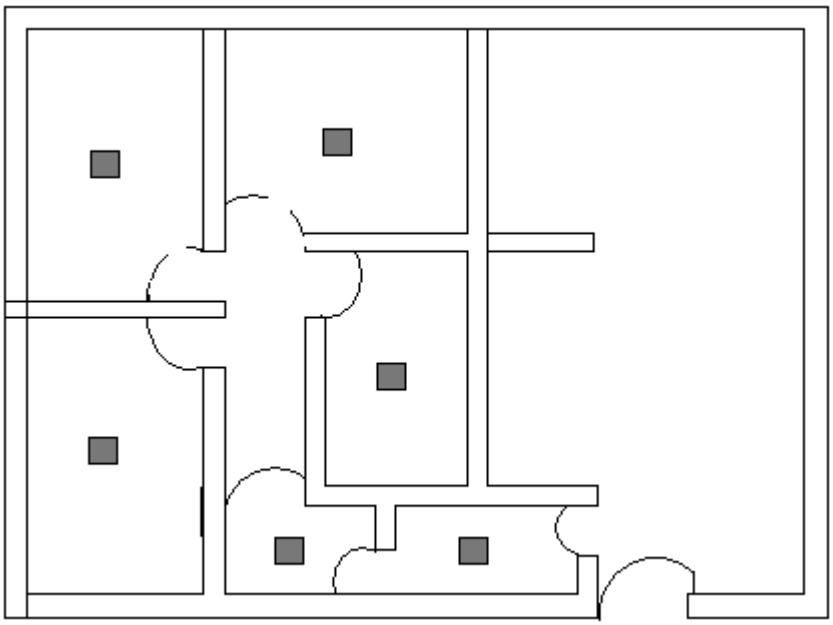
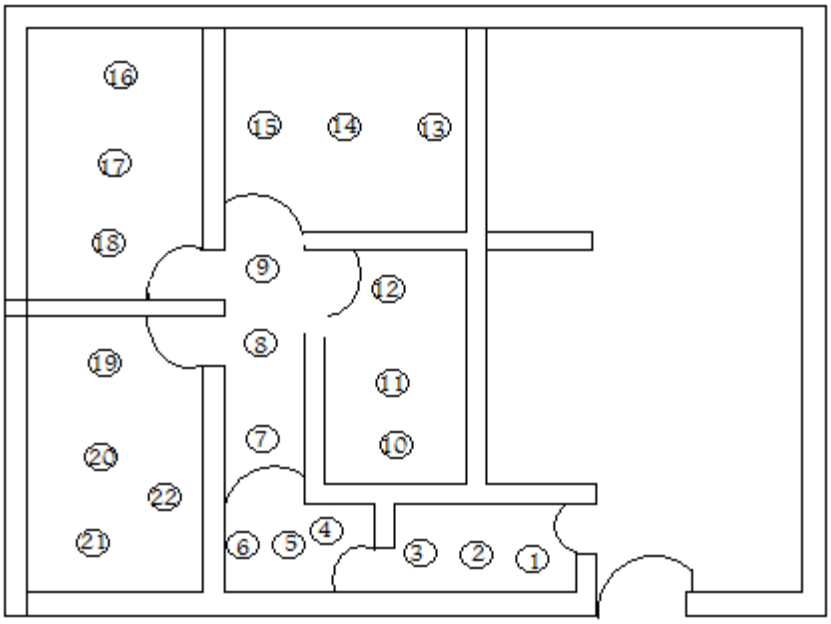


Diagrama No 3. Control ambiental, número de locaciones de las cajas petri dentro de los cubículos del área aséptica.



Resultados de exposición de placas para determinación microbiológica de aire.

Exposición			1		2		3		4		5		Total
Área	Lugar de exposición	Clave	Bac	Hon	Bac	Hon	Bac	Hon	Bac	Hon	Bac	Hon	
Vestido 1	Piso	1	3	4	9	2	8	1	7	2	4	1	118.0
	Piso	2	2	5	5	2	5	7	2	9	3	2	
	Piso	3	2	9	3	1	3	3	4	3	5	2	
Vestido 2	Piso	4	2	1	7	2	6	3	3	6	1	0	95.0
	Piso	5	4	5	4	2	4	5	5	4	3	2	
	Piso	6	7	2	2	0	1	2	4	4	3	1	
Pasillo	Piso	7	2	1	5	1	1	4	1	3	0	0	66.0
	Piso	8	5	0	2	5	5	6	4	2	3	1	
	Piso	9	2	2	1	1	1	1	2	4	0	1	
Paso de materiales	Piso	10	2	2	3	2	1	3	2	1	2	2	74.0
	Piso	11	3	3	4	3	3	1	3	3	2	2	
	Piso	12	3	2	2	2	5	2	4	2	4	1	
Filtrado	Piso	13	2	2	1	4	3	3	3	2	2	1	63.0
	Piso	14	2	1	5	2	2	1	4	2	1	0	
	Piso	15	1	2	2	1	5	1	4	3	0	1	
Llenado 1	Piso	16	3	3	1	1	0	3	4	1	5	3	66.0
	Piso	17	3	1	5	1	2	2	2	3	1	3	
	Piso	18	2	2	2	0	2	5	2	2	1	1	
Llenado 2	Piso	19	1	0	1	0	4	2	2	1	0	1	49.0
	Piso	20	1	2	0	2	2	2	1	3	1	2	
	Piso	21	2	2	3	4	1	1	2	2	4	0	
Campana	Campana	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0

Bac= Bacterias Hon = Hongos

Requerimiento 2. Conteo de partículas no viables

Resultados de partículas no viables

Tamaño de partícula (micras)	VESTIDO 1					
	Número de partículas por metro cubico					
	M1	M2	M3	M4	M5	M6
0.3	16592000.0	16377214.3	15584571.4	22003500.0	25737285.7	20384642.9
0.5	886428.6	835857.1	833142.9	3250357.1	3733785.7	2882214.3
1	176857.1	123785.7	177000.0	378428.6	483428.6	253500.0
3	77928.6	40714.3	78642.9	79142.9	105642.9	45357.1
5	27642.9	10785.7	20357.1	26500.0	23571.4	12785.7
	M 7	M8	M9	M10	M11	M12
0.3	23578500.0	19824000.0	23368785.7	3406071.4	3323285.7	3192714.3
0.5	3193857.1	2876142.9	3544785.7	436142.9	516500.0	334214.3
1	311642.9	458000.0	668642.9	230857.1	339857.1	140714.3
3	58142.9	153071.4	210642.9	86571.4	123285.7	51785.7
5	12785.7	57571.4	57571.4	28642.9	40428.6	19000.0

M= Muestreo

Tamaño de partícula (micras)	VESTIDO 2					
	Número de partículas por metro cubico					
	M1	M2	M3	M4	M5	M6
0.3	15294214.3	15451500.0	14451928.6	17296357.1	16663285.7	19005714.3
0.5	800571.4	785785.7	766285.7	2432500.0	2323000.0	2675071.4
1	90357.1	85428.6	85500.0	357571.4	258928.6	244857.1
3	26428.6	27428.6	29071.4	97214.3	57214.3	45285.7
5	6714.3	6714.3	6285.7	28714.3	22000.0	13714.3
	M7	M8	M9	M10	M11	M12
0.3	9808642.9	9881857.1	10693785.7	3053928.6	3165357.1	3099142.9
0.5	573642.9	606071.4	635928.6	270642.9	278857.1	272500.0
1	82571.4	93071.4	101428.6	65500.0	64928.6	71071.4
3	35571.4	38071.4	39357.1	24785.7	24357.1	28285.7
5	8071.4	8500.0	10857.1	5642.9	6428.6	7642.9

Tamaño de partícula (micras)	PASILLO						
	Número de partículas por metro cubico						
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
0.3	11195928.6	11945428.6	12691928.6	12449928.6	13142500.0	13102500.0	1601642.9
0.5	626428.6	665785.7	717214.3	714642.9	728285.7	737928.6	2184571.4
1	80000.0	86357.1	112785.7	107214.3	96000.0	105142.9	178000.0
3	23214.3	25000.0	39071.4	37714.3	29714.3	38142.9	30142.9
5	4500.0	4857.1	10785.7	9142.9	6642.9	10428.6	7500.0
	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14
0.3	13748785.7	2872928.6	2889071.4	2966071.4	2768214.3	2449142.9	1842642.9
0.5	1898928.6	263285.7	252571.4	278571.4	247928.6	218142.9	170500.0
1	180071.4	59428.6	59714.3	82000.0	57214.3	46428.6	47714.3
3	39357.1	19285.7	20357.1	26000.0	17928.6	15500.0	15428.6
5	11857.1	2500.0	4285.7	5642.9	4214.3	4000.0	4214.3

M= Muestreo

Tamaño de partícula (micras)	PASO DE MATERIALES						
	Número de partículas por metro cubico						
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
0.3	12896928.6	12991928.6	13212357.1	14327071.4	13797214.3	14203214.3	15290428.6
0.5	722714.3	747071.4	766357.1	817285.7	814857.1	838000.0	2112357.1
1	85714.3	84857.1	99642.9	91357.1	100714.3	111642.9	203357.1
3	28928.6	23714.3	32000.0	35357.1	35642.9	35285.7	43714.3
5	4285.7	5357.1	7142.9	7285.7	9571.4	8214.3	11285.7
	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14
0.3	16516000.0	2999428.6	3101857.1	3281285.7	3482000.0	3827857.1	4398000.0
0.5	2275000.0	253785.7	267142.9	290142.9	297571.4	327500.0	382857.1
1	216500.0	52357.1	58000.0	64071.4	56357.1	63214.3	80285.7
3	53500.0	20928.6	22714.3	28714.3	15571.4	20500.0	34000.0
5	13642.9	5285.7	6428.6	7785.7	5571.4	5428.6	9214.3

Tamaño de partícula (micras)	LLENADO 2						
	Número de partículas por metro cubico						
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
0.3	16733285.7	16609571.4	16955071.4	16086857.1	18630000.0	18526214.3	17903500.0
0.5	1062714.3	965071.4	963071.4	907642.9	1049428.6	1070642.9	2356071.4
1	122714.3	106714.3	109214.3	96500.0	116571.4	139000.0	173714.3
3	31071.4	29928.6	31071.4	26071.4	32214.3	42500.0	28642.9
5	6000.0	5714.3	5785.7	4500.0	7285.7	10000.0	7357.1
	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14
0.3	16903785.7	5425357.1	5639500.0	5842214.3	6164000.0	6249357.1	6751714.3
0.5	2213071.4	476642.9	499285.7	516142.9	554642.9	557500.0	605500.0
1	171000.0	75142.9	75785.7	85857.1	77357.1	76714.3	87428.6
3	35428.6	24642.9	23285.7	25571.4	24857.1	23928.6	27928.6
5	10357.1	4928.6	5642.9	6071.4	6857.1	6785.7	6428.6

M= Muestreo

Tamaño de partícula (micras)	LLENADO 1						
	Número de partículas por metro cubico						
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
0.3	16839642.9	17220357.1	17842428.6	20764500.0	20047642.9	20121500.0	14004857.1
0.5	1008785.7	1027642.9	1063642.9	1184428.6	1144428.6	1128785.7	1907500.0
1	128571.4	131357.1	138357.1	132214.3	132142.9	135857.1	167428.6
3	40285.7	39428.6	41214.3	39428.6	38500.0	40428.6	29000.0
5	9571.4	8857.1	9357.1	8357.1	8357.1	103214.3	7714.3
	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14
0.3	13965571.4	5974642.9	5967500.0	5817500.0	6136214.3	5959214.3	6143642.9
0.5	1922785.7	552714.3	568714.3	551000.0	554785.7	544785.7	536285.7
1	178000.0	82071.4	92071.4	94000.0	90357.1	78500.0	83928.6
3	34000.0	24214.3	27571.4	28714.3	28714.3	22285.7	23285.7
5	8571.4	5928.6	6500.0	7785.7	7357.1	6428.6	5714.3

Tamaño de partícula (micras)	FILTRADO						
	Número de partículas por metro cubico						
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
0.3	17890142.9	17907714.3	17181857.1	16157214.3	17257142.9	18040857.1	17897000.0
0.5	1065071.4	1100714.3	1075857.1	975214.3	1042785.7	1127571.4	2841928.6
1	156357.1	166428.6	212214.3	130285.7	151071.4	181285.7	519214.3
3	47214.3	50000.0	67928.6	37000.0	39285.7	50857.1	116571.4
5	10285.7	12214.3	18071.4	10714.3	10142.9	15142.9	78428.6
	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14
0.3	16914357.1	7249928.6	7145571.4	6803642.9	6840071.4	6801000.0	6513214.3
0.5	2355785.7	633357.1	619000.0	624428.6	614571.4	606142.9	599857.1
1	250428.6	91785.7	103285.7	119000.0	117357.1	120500.0	136642.9
3	50428.6	27928.6	28571.4	34000.0	34928.6	31785.7	41214.3
5	12142.9	7500.0	7285.7	10714.3	9500.0	8428.6	10571.4

Requerimiento 3. Velocidad de flujo de aire

El diseño de la rejilla no permite colocar el microanemometro debajo ya que el flujo del aire no es vertical por lo que la medición se realizo en los cuatro lados de la rejilla como se muestra en la figura.

La velocidad del aire no es uniforme en cada uno de los lados, se promediaron 3 mediciones de cada uno para obtener la velocidad promedio

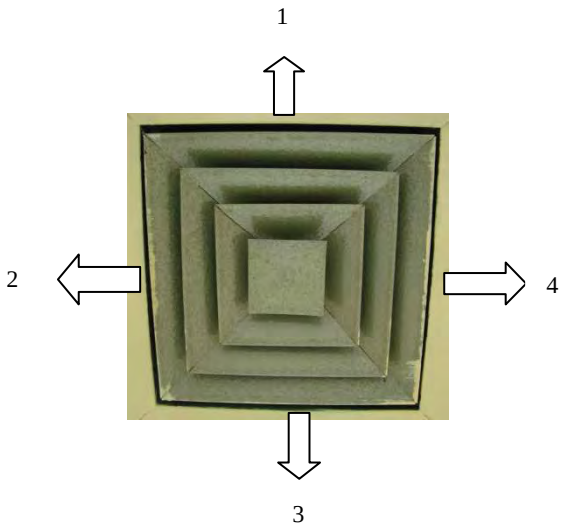


Figura No. 1. Rejilla

Área	Velocidad de aire (m/s)				Promedio
	1	2	3	4	
Vestido 1	39.93 40.84 39.01	70.10 71.63 72.24	43.59 44.50 42.67	67.36 66.75 67.06	51.21
Vestido 2	51.82 53.04 53.95	56.69 55.47 56.08	58.22 57.91 56.08	64.01 63.70 63.40	57.53
Paso de materiales	44.20 45.11 40.84	73.46 73.76 74.98	65.53 66.45 64.31	42.37 44.20 44.81	52.31
Filtrado	28.65 29.26 28.35	31.70 31.70 32.61	29.87 28.65 27.43	36.27 37.19 35.97	29.05
Llenado 1	69.49 71.32 70.71	40.84 41.45 37.80	84.73 85.04 81.99	40.54 39.32 40.84	54.16
Llenado 2	72.24 72.85 73.15	68.28 64.31 63.09	74.98 74.68 74.98	66.14 67.36 65.23	64.41

Requerimiento 4. Cambios de aire por hora

ÁREA	VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	ÁREA DEL FILTRO	VOLUMEN (m3)	FACTOR (seg/hora)	CAMBIOS DE AIRE POR HORA
Vestido1	51.21	0.0361	4.82	3600	1380.76
Vestido 2	57.53	0.0361	5.54	3600	1349.57
Paso materiales	52.31	0.0361	8.21	3600	828.04
Filtrado	29.05	0.0361	10.13	3600	372.69
Llenado1	54.16	0.0361	11.9	3600	591.48
Llenado 2	64.41	0.0361	11.57	3600	723.49

Requerimiento 5. Presiones diferenciales

	Presiones diferenciales (Pascales)						
Área	Vestido 2	Vestido 2	Pasillo	Paso de materiales	Filtrado	Llenado 1	Llenado 2
	0.0000254	0.0000254	-0.0000254	-0.0001016	0	0.0000254	0.000127
	0.0000254	0.0000254	-0.0000254	-0.0001016	0	0.0000254	0.000127
	0.0000254	0.0000254	-0.0000254	-0.0001016	0	0.0000254	0.000127
Promedio	0.0000254	0.0000254	-0.0000254	-0.0001016	0	0.0000254	0.000127

Requerimiento 6. Temperatura

	Temperatura °C						
Área	Vestido 2	Vestido 2	Pasillo	Paso de materiales	Filtrado	Llenado 1	Llenado 2
A	17.9	17.9	18	18.4	18.5	20.2	20.8
B	17.7	17.9	18.1	18.1	19.3	21.1	20.5
C	18.2	18.2	18.1	19.2	20.1	23.7	20.8
D	21.2	21.1	20.2	19.4	21.4	22.6	21.4
E	21.3	21.1	20.2	20.7	21.1	22.7	22.1
F	22.1	22.4	21.1	22.4	21.3	23.6	22.5
G	23.2	23.1	22.9	22.4	22.8	23.8	22.6
Promedio	20.2	20.2	19.8	20.1	20.6	22.5	21.5
Promedio total	20.7						

Requerimiento 7. Humedad Relativa

	Humedad Relativa (%)						
Área	Vestido 2	Vestido 2	Pasillo	Paso de materiales	Filtrado	Llenado 1	Llenado 2
A	31	32	31	31	31	31	31
B	31	32	32	31	31	32	32
C	31	31	31	31	32	33	31
D	32	31	31	32	31	31	31
E	31	32	32	31	31	32	31
F	31	31	31	31	31	31	31
G	32	31	32	31	31	31	32
Promedio	31.3	31.4	31.4	31.1	31.1	31.6	31.3
Promedio total	31.3						

Requerimiento 8. Tipo de flujo

Flujo laminar

Es un flujo de aire horizontal o vertical con una velocidad uniforme (0,45m/s ó 0,3m/s ± 20%respectivamente), operando en una sola dirección utilizando prefiltros y filtros de alta eficiencia que provee aire clase A según la noema oficial mexicana NOM-059-SSA1-2006.

Al realizar la prueba de humo en todas las corrientes de aire se observa que el flujo no es laminar unidireccional ya que el aire sale a diferentes velocidades y direcciones por los distintos puntos de la rejilla como se mostro en la determinación de la velocidad del aire lo que provoca turbulencias.

El flujo de aire se muestra en la figura No 2.

Figura No 2. Flujo laminar

Emplee el siguiente formato para las Desviaciones.

Descripción de la Desviación	Cualquier resultado de incumplimiento obtenido en la calificación de desempeño se considera una desviación	
Dictamen sobre la Desviación.	□ Se resolvió satisfactoriamente. Ver solución abajo. □ No se resolvió. Ver plan a seguir abajo.	
Solución / Plan de acción	Informar del problema al responsable de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza quien deberá tomar las acciones correctivas pertinentes	
Certificación de la corrección/no corrección de la Desviación.	Realizado por Arriaga González José Armando Realizado por Ramos Moreno Elizabeth Revisado por: QFB Cirenia Sandoval López	Fecha:_____ Fecha:_____

EVALUACIÓN FINAL

La siguiente información solo deberá llenarse si el área cumple con todos los requerimientos de la Calificación de Desempeño.

- Toda el área deberá permanecer en su condición normal de operación.

Pasa	Falla
☆	

- Todos los requerimientos de la Calificación de la Operación han sido completados.

Pasa	Falla
☆	

- El sistema debe estar en condiciones adecuadas para poder comenzar la Calificación del Desempeño basándose en los datos de esta calificación.

Pasa	Falla
☆	

- Cualquier desviación encontrada durante la calificación debe estar resuelta y documentada en la sección destinada a esta función.

Pasa	Falla
☆	

Firmas de Finalización de la Calificación de Desempeño (CE)

ACTIVIDAD	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Realizó	Arriaga González José Armando		
Realizó	Ramos Moreno Elizabeth		
Revisó	QFB Maria Cirenia Sandoval López		
Revisó	QFB Domitila Burgos Jara		

SECCIÓN 5

4. REPORTE DE CALIFICACIÓN

Es importante considerar que la calidad de los productos fabricados bajo condiciones asépticas no solo depende de las técnicas de fabricación, también del diseño e instalaciones con las que se cuenta.

El diseño del área no está debidamente documentado ya que no existen planos actualizados ya sea arquitectónico o de los sistemas auxiliares como sistema de aire, tuberías, luz etc. Esto complica la revisión ya que no se sabe con exactitud como está organizada.

El área esta planeada de tal forma que facilita las actividades de docencia ya que cuenta con los requerimientos mínimos de diseño de un área aséptica como son: exclusas de vestido y desvestido, acabados sanitarios, cabinas de paso de materiales, autoclaves, hornos y los cuartos destinados al llenado aséptico, lo que permite realizar actividades docentes considerando escenarios reales.

Se presentan daños arquitectónicos y problemas de diseño que provocan la acumulación de contaminación en distintos puntos como la presencia de grietas en cada uno de los cuartos ya sea paredes, pisos y techo. Los marcos de puertas y ventanas que forman esquinas, los puntos donde están sostenidas las puertas y los lugares por los cuales están sostenidas las lámparas UV que forman orificios, las lámparas que no están selladas, tuberías que sobresalen de las paredes, el tipo de rejilla que facilita la acumulación de polvo etc. No cuenta con sistema de extracción de aire. Todos estos defectos ocasionan una gran cantidad de partículas viables y no viables.

No se cuenta con los sistemas que actualmente pide la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2004 "Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. como sistemas de intercomunicación, indicadores y alarmas para el sistema de aire, indicadores de presiones diferenciales, control de temperatura y control de humedad. Estos sistemas son de gran importancia ya que nos permiten conocer si existe alguna falla que pueda afectar el producto que se está fabricando. A pesar de estas deficiencias y como los medicamentos que se fabrican no son para consumo humano la repercusión que tiene la falta de estos conjuntos sobre los trabajos que se realizan, y a pesar de ser importantes no impiden que se realicen las actividades cotidianas, pero es importante conocer el incumplimiento para posteriormente corregirlo.

Para el análisis microbiológico se establece que todos los puntos de muestreo están fuera de los limites determinados, en la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2004, presentando crecimiento de bacterias y hongos, teniendo en cuenta las condiciones del área es de esperarse que esto afecte el conteo microbiano, aunque también está relacionado con deficiencias en el sistema de ventilación el cual a pesar de contar con un filtro HEPA inicial no es suficiente ya que se requiere filtros terminales. Por otra parte el sistema de ventilación no tiene el mantenimiento adecuado lo que a provocado la acumulación de polvo a través de los años, el cual se encuentra estancado en los ductos.

En cuanto al conteo de partículas no viables se obtuvieron conteos elevados, este resultado también está relacionado con fallas en el sistema de ventilación. Es importante recordar que una de las razones por la cual se miden las partículas en el aire es debido a la probabilidad de que algunas de estas partículas sean microorganismos. Por lo cual al tener conteos tan altos es de esperarse que se obtenga una gran cantidad de partículas viables.

La velocidad del flujo de aire varia considerablemente en cada cuarto conforme se aleja de la unidad manejadora de aire (UMA) la velocidad disminuye y como se observa en los resultados también tiene diferentes velocidades de salida en la rejilla. La velocidad promedio en cada cuarto sobrepasa el criterio de aceptación (0.3 m/s $\pm$ 20%) esto se debe a que no existe un control en la UMA y al no existir filtros terminales el aire sale con más fuerza siguiendo su dirección inicial. Al ser la velocidad tan alta los cambios de aire por hora también son elevados aunque estos datos son cuestionables ya que no se cuenta con un sistema de extracción que garantiza que el aire que entra es proporcional al que sale.

Las presiones diferenciales es otro parámetro importante en un cuarto limpio, al ser positivas se impide la entrada de contaminación pues el aire es expulsado del cuarto. En este caso el análisis de este parámetro nos indica que en el pasillo y en el área de paso de materiales tenemos presiones negativas y en el resto presiones positivas que son muy pequeñas lo que no garantiza su funcionalidad por estar fuer de limites (no menos de 0.05 cm de columna de agua).

La temperatura y humedad relativa corresponden a los requerimientos pero es importante mencionar que la temperatura varía dependiendo la hora del día (aumenta conforme transcurre el día) y es de esperarse que también varié en cada estación del año.

Tomando en cuenta la velocidad del aire y el tipo de rejilla, se esperaba que el flujo no fuera laminar unidireccional lo que se comprobó al realizar la prueba de humo.

5. CONCLUSIONES DE LA CALIFICACIÓN

Como la calidad del aire que rodea al producto es considerado como impacto directo y el incumplimiento de los otros parámetros (velocidad de aire, presiones diferenciales etc.) el área no se clasifica como clase A según la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2004 “Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Pero al contar con los requerimientos mínimos de diseño para un área aséptica y una vez documentadas las deficiencias y dadas a conocer al responsable para su corrección se puede cumplir con el objetivo del área que es el uso docente considerando escenarios reales.

SECCIÓN 6

ANEXOS

Título del anexo	Número del anexo
Certificado de calibración del contador de partículas Handheld 3016	**A**
Certificado de calibración del termoanémometro ALNOR A00827	**B**
Certificado de calibración del microanemometro AXD620	**C**
Certificado de calibración del multimetro 255859	**D**
Certificado de calibración del Termohigrometro 4040	**E**

Firmas del Reporte de calificación

ACTIVIDAD	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Realizó	Arriaga González José Armando		12-Ene-08
Realizó	Ramos Moreno Elizabeth		12-Ene-08
Revisó	QFB María Cirenia Sandoval López		12-Ene-08
Aprobó	QFB Domitila Burgos Jara		12-Ene-08

6. GLOSARIO

- **Área,** al cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas. (1)
- **Área aséptica,** al área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites preestablecidos el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente. (1)
- **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 para facilitar su limpieza. (1)
- **Calificación**: Evidencia documentada que proporciona un alto grado de certeza de que un equipo, área, o sistema producirá consistentemente un resultado dentro de especificaciones previamente establecidas. (2)
- **Calificación de Instalación (CI):** Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos cumplen con las especificaciones de diseño y que están instalados en forma adecuada para su uso. (2)
- **Calificación de Operación (CO):** Verificación documentada de que las instalaciones sistemas y equipos funcionan en forma adecuada de acuerdo a los parámetros de operación con base en el diseño. (2)
- **Calificación de Desempeño o Ejecución (CE):** Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos, se desempeñan en forma adecuada a los parámetros específicos del proceso ñeque serán utilizados. (2)
- **Control de Cambios:** Conjunto de actividades documentadas que especifica los pasos para incorporar modificaciones previstas y que pueden impactar la calidad y desempeño.

- **Criterios de Aceptación:** Especificación del producto y el criterio de aceptar o rechazar con base en niveles de calidad de aceptación o rechazo, asociado a un plan de muestreo. (1)

- **Especificación:** A la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación. (3)

- **Desviación:** Es la modificación resultado de variaciones accidentales, negligentes, aleatorias o planeadas en áreas, servicios, procesos o sistemas del procedimiento operativo en planta que implican la falta de cumplimiento de lo establecido en un documento oficial y que puede afectar la calidad del producto. (3)

- **Informe o Reporte de Calificación:** Documento en que se reúnen los registros, resultados y evaluación de un pr0ograma de calificación finalizado. Puede también contener propuestas de mejora de los procesos o el equipo. (4)

- **Protocolo de Calificación o Validación:** Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso especifico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones. (5)

- **Recalificación**: procedimiento escrito aprobado utilizado para regresar a un estado validado o calificado de un proceso, equipo o sistema después de un trabajo de mantenimiento o cambios menores hechos a estos. (6)

7. BIBLIOGRAFIA

1. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
2. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (Cipam). Buenas Practicas de Validación; Monografía Técnica No. 24, México, D.F, 2006.
3. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (Cipam). Manejo de No Conformidades; Monografía Técnica No. 20, México, D.F, 2004.
4. Díaz C, et al. Temas selectos de tecnología farmacéutica. Validación de procesos. México. Editorial Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., 2003: 64
5. QFB Pérez D.O. (2000). Establecimiento de Sistemas de Documentación en la Industria Farmacéutica. Informacéutico; Universidad Simón Bolívar. México D, F.
6. Wrigley G. Facility Validation, theory, practice and tools. Boca Raton. Ed. CRC PRESS, 2004: 128.
7. Procedimiento Normalizado de Operación para la Elaboración de Protocolos de Calificación de Área **PNO-0134-07-01**
8. Procedimiento Normalizado de Operación para la Elaboración de Reportes de Calificación **PNO-0141-07-01**

X. ANALISIS DE RESULTADOS

El área esta planeada de tal forma que facilita las actividades de docencia ya que cuenta con los requerimientos mínimos de diseño de un área aséptica como son: exclusas de vestido y desvestido, acabados sanitarios, cabinas de paso de materiales, autoclaves, hornos y los cuartos destinados al llenado aséptico, lo que permite realizar actividades docentes considerando escenarios reales.

Por otra parte se presentan daños arquitectónicos y problemas de diseño que provocan la acumulación de contaminación en distintos puntos como la presencia de grietas en cada uno de los cuartos ya sea paredes, pisos y techo. Los marcos de puertas y ventanas que forman esquinas, los puntos donde están sostenidas las puertas y los lugares por los cuales están sostenidas las lámparas UV que forman orificios, las lámparas que no están selladas, tuberías que sobresalen de las paredes, el tipo de rejilla que facilita la acumulación de polvo etc. No cuenta con sistema de extracción de aire. Todos estos defectos ocasionan una gran cantidad de partículas viables y no viables.

No se cuenta con los sistemas que actualmente pide la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2004 “Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, como sistemas de intercomunicación, indicadores y alarmas para el sistema de aire, indicadores de presiones diferenciales, control de temperatura y control de humedad. Estos sistemas son de gran importancia ya que nos permiten conocer si existe alguna falla que pueda afectar el producto que se está fabricando. A pesar de estas deficiencias y como los medicamentos que se fabrican no son para consumo humano la repercusión que tiene la falta de estos conjuntos sobre los trabajos que se realizan, y a pesar de ser importantes no impiden que se realicen las actividades cotidianas, pero es importante conocer el incumplimiento para posteriormente corregirlo.

Para el análisis microbiológico se establece que todos los puntos de muestreo están fuera de los limites determinados, según la norma 059-SSA1-2006 presentando crecimiento de bacterias y hongos, teniendo en cuenta las condiciones del área es de esperarse que esto afecte el conteo microbiano, aunque también está relacionado con deficiencias en el sistema de ventilación el cual a pesar de contar con un filtro HEPA inicial no es suficiente ya que se requiere filtros terminales. Por otra parte el sistema de ventilación no tiene el mantenimiento adecuado lo que a provocado la acumulación de polvo a través de los años, el cual se encuentra estancado en los ductos.

En cuanto al conteo de partículas no viables se obtuvieron conteos elevados, este resultado también está relacionado con fallas en el sistema de ventilación. Es importante recordar que una de las razones por la cual se miden las partículas en el aire es debido a la probabilidad de que algunas de estas partículas sean microorganismos. Por lo cual al tener conteos tan altos es de esperarse que se obtenga una gran cantidad de partículas viables.

La velocidad del flujo de aire varia considerablemente en cada cuarto conforme se aleja de la unidad manejadora de aire (UMA) la velocidad disminuye y como se observa en los resultados también tiene diferentes velocidades de salida en la rejilla. La velocidad promedio en cada cuarto sobrepasa el criterio de aceptación (0.3 m/s $\pm$ 20%) esto se debe a que no existe un control en la UMA y al no existir filtros terminales el aire sale con mas fuerza siguiendo su dirección inicial. Al ser la velocidad tan alta los cambios de aire por hora también son elevados aunque estos datos son cuestionables ya que no se cuenta con un sistema de extracción que garantiza que el aire que entra es proporcional al que sale.

Las presiones diferenciales es otro parámetro importante en un cuarto limpio, al ser positivas se impide la entrada de contaminación pues el aire es expulsado del cuarto. En este caso el análisis de este parámetro nos indica que en el pasillo y en el área de paso de materiales tenemos presiones negativas y en el resto presiones positivas que son muy pequeñas lo que no garantiza su funcionalidad por estar fuera de limites (no menos de 0.05 cm de columna de agua).

La temperatura y humedad relativa corresponden a los requerimientos pero es importante mencionar que la temperatura varía dependiendo la hora del día (aumenta conforme transcurre el día y es de esperarse que también varié en cada estación del año).

Tomando en cuenta la velocidad del aire y el tipo de rejilla, se esperaba que el flujo no fuera laminar unidireccional lo que se comprobó al realizar la prueba de humo.

XI. CONCLUSIONES

1. El área aséptica de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza proporciona los escenarios reales para el aprendizaje de los alumnos de 6º a 9º semestre de la carrera de QFB, ya que las instalaciones cuentan con los requerimientos generales de un área aséptica, esto permite que los alumnos cumplan con el perfil del Químico Farmacéutico Biólogo que establece que es el profesional del equipo de salud que reúne los conocimientos, habilidades, actitudes y valores para servir ha la sociedad responsablemente, mediante el diseño, evaluación, producción, distribución, dispensación, selección, información y regulación de agentes de diagnostico, medicamentos y reactivos, así efectuar análisis clínicos y contribuir al diagnostico y prevención de enfermedades, con la finalidad de mantener y recuperar la salud de acuerdo con la normatividad del país y con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud a través de una formación científico-tecnológica y social.

2. La infraestructura del área aséptica no cumple con la totalidad de las especificaciones de la normatividad actual nacional e internacional, sin embargo el área permite ubicar a los alumnos en un escenario real para la preparación y control de productos estériles y mezclas parenterales.

3. Este trabajo permitió hacer una evaluación de las condiciones de las instalaciones y sistema de aire con que cuenta el área aséptica encontrándose, que los niveles son superiores a los establecidos. Esto permitirá hacer las acciones correctivas para que el área cumpla con las especificaciones.

XII. PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES

1. Realizar un plan de mantenimiento continuo para conservar las instalaciones de manera funcional.

2. Colocar filtros terminales de alta eficiencia para disminuir el número de partículas.

3. Realizar un monitoreo permanente de partículas viables y no viables, presiones diferenciales, flujo de aire, temperatura, humedad relativa y cambios de aire por hora, para generar un historial de operación, al mismo tiempo que se capacita a los alumnos para el manejo del equipo, y con esto detectar las desviaciones que nos permitan controlar la forma de trabajo de los usuarios.

XIII. ANEXOS

ANEXO A	CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN DEL CONTADOR DE PARTICULAS	REPORTE DE CALIFICACIÓN	Pag 1/1

LIGHTHOUSE
WORLDWIDE SOLUTIONS

Manufacturer's
Calibration Certificate

REPORT OF CALIBRATION

Model : **Handheld 3016**
Sensor ID : **060302-019**
Serial Number : **060302014**
TRH Probe : **121277**
Calibration date : **August 30 2007**

Calibration has been accomplished by size calibration as defined by ASTM F328-98 and Reapproved 2003 .The accuracy of the standards and equipment in the calibration are traceable to the National Institute of Standards and Technology and unless otherwise noted, the accuracy ratios are equal to or greater than 4:1 .A record of all work performed is maintained by Lighthouse Worldwide Solutions .All works performed is in accordance with Lighthouse Worldwide Solutions LWSC –101 Reproduction of this Certificate except in full is strictly forbidden without the written permission of Lighthouse Worldwide Solutions .

Calibration was under the following controlled conditions :

Flow rate : 0.100 CFM Temperature : 22.2 Deg ° C RH : 45.6 %

Threshold Voltages Settings

0.30 µm : 50.0 mV 0.50 µm : 361.0 mV 1.0 µm : 995 mV 3.0 µm : 2281 mV
5.00 µm : 3804 mV 10.00 µm : 4240 mV

Calibration Spheres

Size : 0.300 Part No. : 3K-300 Lot No. 30639 Exp 31/03/08
Size : 1.020 Part No. : 3K-1000 Lot No. 30805 Exp 30/04/08
Size : 5.010 Part No. : DC-05 Lot No. 30746 Exp 31/10/09
Size : 0.499 Part No. : 3K-500 Lot No. 30657 Exp 31/03/08
Size : 3.063 Part No. : 4K-03 Lot No. 30006 Exp 31/11/07
Size : 9.50 Part No. : DC-10 Lot No. 30681 Exp 30/09/09

Calibration Procedure	GCELWSAPC05	Station	LWS2 1 CFM
Oscilloscope ID	B020400	Cal Due	June 20 2008
MCA ID	2497	Cal Due	December 12 2007
Flow Meter	36062	Cal Due	July 30 2008
DMM ID	22-818	Cal Due	July 17 2008
TRH REF.	5480156	Cal Due	October 30 2007

Temperature and RH Measurements

RH %

Std	UUT	% Diff
72.30	71.00	1.30
31.40	30.80	0.60

Temp ° F

Std.	UUT	° C
22.4	22.0	0.4

Signed _____ Title _____

3041 Orchard Parkway • San Jose, CA • 95035 (408) 228-9200/ (408) 228-9225 fax
59457

ALNOR

CERTIFICATE OF CALIBRATION

TSI Incorporated, Alnor Products, 500 Cardigan Road, Shoreview, MN 55126 USA
TEL:1-800-874-2811 1-651-490-2811 FAX: 1-651-490-3824 www.alnor.com

ENVIRONMENT CONDITION		
TEMPERATURE	22.3	°C
RELATIVE HUMIDITY	37.7	% RH
BAROMETRIC PRESSURE	969	hPa

MODEL	Rotating Vane Anemometer RVA801
SERIAL NO.	A00827

CALIBRATION STANDARDS USED
Wind Tunnel Calibration System 192

☒ AS LEFT ☒ IN TOLERANCE
☐ AS FOUND ☐ OUT OF TOLERANCE

CALIBRATION DATA

TESTING POINTS	TEMPERATURE MEASURED IN °C *Tolerance: ± 1.0 °C*		
	CALIBRATION STANDARD	INSTRUMENT OUTPUT	ALLOWABLE RANGE
1	22.5	23.1	21.5 ~ 23.5

TESTING POINTS	VELOCITY MEASURED IN M/S *Tolerance: ± (1.0% of reading + 0.02 m/s)*		
	CALIBRATION STANDARD	INSTRUMENT OUTPUT	ALLOWABLE RANGE
1	0.508	0.508	0.483 ~ 0.533
2	0.761	0.767	0.733 ~ 0.789
3	1.013	1.006	0.983 ~ 1.043
4	2.542	2.565	2.497 ~ 2.587
5	5.067	5.095	4.996 ~ 5.138
6	7.615	7.630	7.519 ~ 7.711
7	20.333	20.334	20.110 ~ 20.556
8	30.480	30.443	30.155 ~ 30.805

** Indicates out of tolerance condition*

Standard Conditions: Ambient Temperature = 21.1 °C, Barometric Pressure = 760.0 mmHg

TSI Incorporated does hereby certify that the above described instrument conforms to the original manufacturer's specifications (not applicable to As Found data) and has been calibrated using standards whose accuracies are traceable to the National Institute of Standards and Technology within the limitations of NIST's calibration services or have been derived from accepted values of natural physical constants or have been derived by the ratio type of self calibration techniques. The calibration ratio for this instrument is at least 1:1. TSI's calibration system meets ISO-9001:2000 and complies with ISO 10012:2003, Quality Assurance Requirements for Measuring Equipment. This report may not be reproduced, except in full, unless permission for the publication of an approved abstract is obtained in writing from the calibration organization issuing this report.

Measurement Variable	System ID Number	Date Last Calibrated	Calibration Due Date
DC Voltage	E003277	04-11-08	04-11-09
DC Voltage	E003276	04-11-08	04-11-09
Barometric pressure	E003271	11-02-07	11-02-08
Temperature	E003270	11-02-07	11-02-08
Pressure	E002001	05-09-08	11-09-08

Calibration procedure used: 10000005936

J. Olson
Calibrated By

Jun. 4, 2008
Calibration Date

10000004510-00

TSI | ALNOR

CERTIFICATE OF CALIBRATION

TSI Incorporated, Alnor Products, 500 Cardigan Road, Shoreview, MN 55126 USA
TEL:1-800-874-2811 1-651-490-2811 FAX: 1-651-490-3824 www.alnor.com

ENVIRONMENT CONDITION		
TEMPERATURE	72.1	°F
RELATIVE HUMIDITY	37.7	% RH
BAROMETRIC PRESSURE	28.64	inHg

MODEL	Rotating Vane Anemometer RVA801
SERIAL NO.	A00827

CALIBRATION STANDARDS USED
Wind Tunnel Calibration System 192

☒ AS LEFT ☒ IN TOLERANCE
☐ AS FOUND ☐ OUT OF TOLERANCE

CALIBRATION DATA

TESTING POINTS	TEMPERATURE MEASURED IN °F *Tolerance: ± 2.0 °F*		
	CALIBRATION STANDARD	INSTRUMENT OUTPUT	ALLOWABLE RANGE
1	72.5	73.6	70.5 ~ 74.5

TESTING POINTS	VELOCITY MEASURED IN FT/MIN *Tolerance: ± (1.0% of reading + 4.0 ft/min)*		
	CALIBRATION STANDARD	INSTRUMENT OUTPUT	ALLOWABLE RANGE
1	100.1	100	95.1 ~ 105.1
2	149.8	151	144.3 ~ 155.3
3	199.4	198	193.4 ~ 205.4
4	500.4	505	491.4 ~ 509.4
5	997.4	1003	983.4 ~ 1011.4
6	1499.0	1502	1480.0 ~ 1518.0
7	4002.8	4003	3958.8 ~ 4046.8
8	6000.3	5993	5936.3 ~ 6064.3

** Indicates out of tolerance condition*

Standard Conditions: Ambient Temperature = 21.1 °C, Barometric Pressure = 760.0 mmHg

TSI Incorporated does hereby certify that the above described instrument conforms to the original manufacturer's specifications (not applicable to As Found data) and has been calibrated using standards whose accuracies are traceable to the National Institute of Standards and Technology within the limitations of NIST's calibration services or have been derived from accepted values of natural physical constants or have been derived by the ratio type of self calibration techniques. The calibration ratio for this instrument is at least 1:1. TSI's calibration system meets ISO-9001:2000 and complies with ISO 10012:2003, Quality Assurance Requirements for Measuring Equipment. This report may not be reproduced, except in full, unless permission for the publication of an approved abstract is obtained in writing from the calibration organization issuing this report.

Measurement Variable	System ID Number	Date Last Calibrated	Calibration Due Date
DC Voltage	E003277	04-11-08	04-11-09
DC Voltage	E003276	04-11-08	04-11-09
Barometric pressure	E003271	11-02-07	11-02-08
Temperature	E003270	11-02-07	11-02-08
Pressure	E002001	05-09-08	11-09-08

Calibration procedure used: 10000005936

J. O
Calibrated By

Jun. 4, 2008
Calibration Date

10000004510-00

ANEXO C	CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN DEL MICROANEMOMETRO	REPORTE DE CALIFICACIÓN P-0011-08-01	Pag 1/1

TSI ALNOR **CERTIFICATE OF CALIBRATION AND TESTING**

TSI Incorporated, 500 Cardigan Road, Shoreview, MN 55126 USA
Tel: 1-800-424-7427 1-651-490-2811 Fax: 1-651-490-3824 http://www.tsi.com

ENVIRONMENT CONDITION		
TEMPERATURE	71.8 (22.1)	°F (°C)
RELATIVE HUMIDITY	46	%RH
BAROMETRIC PRESSURE	29.00 (982.1)	inHg (hPa)

MODEL	AXD620
SERIAL NUMBER	AXD620730001

☒ AS LEFT ☒ IN TOLERANCE
☐ AS FOUND ☐ OUT OF TOLERANCE

– CALIBRATION VERIFICATION RESULTS –

DIFFERENTIAL PRESSURE — SYSTEM PRESSURE01-01 — *Unit: inH_2O (Pa)*

#	STANDARD	MEASURED	ALLOWABLE RANGE	#	STANDARD	MEASURED	ALLOWABLE RANGE
1	−4.076 (−1014.9)	−4.081 (−1016.2)	−4.122~−4.030 (−1026.4~−1003.5)	3	7.847 (1953.9)	7.856 (1956.1)	7.764~7.930 (1933.2~1974.6)
2	2.209 (550.0)	2.209 (550.0)	2.182~2.236 (543.3~556.8)	4	14.119 (3515.6)	14.114 (3514.4)	13.973~14.265 (3479.3~3552.0)

CALIBRATION PROCEDURE USED: 9121130_A

TSI does hereby certify that the above described instrument conforms to the original manufacturer's specification (not applicable to As Found data) and has been calibrated using standards whose accuracies are traceable to the United States National Institute of Standards and Technology (NIST) or has been verified with respect to instrumentation whose accuracy is traceable to NIST, or is derived from accepted values of physical constants. TSI's calibration system meets ISO-9001:2000 and meets the requirements of ISO 10012:2003.

Measurement Variable	System ID	Last Cal.	Cal. Due	Measurement Variable	System ID	Last Cal.	Cal. Due
DC Voltage	E003299	11-21-06	11-21-07	DC Voltage	E003300	11-13-06	11-13-07
Temperature	E003301	11-28-06	11-28-07	Pressure	E003302	05-08-07	11-08-07
Pressure	E003303	06-01-07	12-01-07				

Yvonne Swanson — CALIBRATED

July 23, 2007 — DATE

DOC. ID: CERT_DEFAULT

ANEXO D	CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN DEL MULTIMETRO	REPORTE DE CALIFICACIÓN P-0011-08-01	PAG 1/2

EXTECH INSTRUMENTS EXCELLENCE IN TECHNOLOGY Since 197

ISO 9001 Certified Extech Instruments Corporation 285 Bear Hill Road Waltham, MA 02451-1064

Certificate of Calibration

Certifificate Number:255859
Page: 1 of 2

Instrument Details:

Manufacturer: KYORITSU ELECTRICAL INSTRUMENTS WORKS LTD.

Description: DIGITAL MULTIMETER **Calibration Date**: August 21,2008

Model Number: KEW 1011 **Calibration Due**: August 21, 2009

Serial Number: 0291169 **Interval**: 12 Months

ID Number: N/A **As Received**: New

Environmental Details:

Temperature: 21°C **Relative Humidity**: 40%

Procedures Used:

Checking Procedure: 407026 dated December 2006-QC.

Calibration Procedure: None Used

Certification

Extech Instruments certifies that the instrument listed above meets the specifications of the manufacturer at the completion of this calibration. Standards use are traceable to the National Institute of Standards and Technology (NIST), or have been derived from accepted values, natural physical constants, or through the use of the ratio method of self-calibration techniques.Methods used are in accordance with ISO10012-1 and ANSI/NCSLZ540-1-1994.
This certificate is not to be reproduced other than in full, exept with prior written approval of Extech Instruments Corporation. All calibration standards used have an accuracy ratio of 3:1 or better, unless otherwise stated.

Technician´s Notes:

Technician: Robert Clearwater Approved By: Robert Godzwon

Phone : 781.890.7440 ext 210 Fax : 7818903957 E-mail : repair@extech.com www.extech.com

Certificate of Calibration

Certifificate Number:255859
Model Number: KEW1011 **SN**: 0291169
Page: 2 of 3

As Received
Calibration Data

Standard Reading	UUT	Accuracy	High Limit	Low Limit	Error %	Status
Function: AC VOLTAGE TRUE RMS MEASUREMENTS (V) RANGE : 999.9						
110.6	110.8	=(0.5%FS+2dgts)	111.15	110.05	-0.18	Pass
220.8	220.2	=(0.5%FS+2dgts)	221.90	219.70	0.27	Pass
440.4	440.6	=(0.5%FS+2dgts)	442.60	438.20	-0.05	Pass
880.8	880.6	=(0.5%FS+2dgts)	885.20	876.40	0.02	Pass

Standard Reading	UUT	Accuracy	High Limit	Low Limit	Error %	Status
Function: AC CURRENT RMS MEASUREMENT (A) RANGE 999.9						
250	250.10	+/- (2%+2dgts)	255.00	245.00	-0.04	Pass
500	500.40	+/- (2%+2dgts)	510.00	490.00	-0.08	Pass
999	999.00	+/- (2%+2dgts)	1018.98	979.02	0.00	Pass

Standard Reading	UUT	Accuracy	High Limit	Low Limit	Error %	Status
Function: ACTIVE POWER MEASUREMENT (P) RANGE 999.9 with Power factor influence (PF= 0.5)						
100	100.50	+/- (1.5%+2dgts)	101.50	98.50	-0.50	Pass
125	124.00	+/- (1.5%+2dgts)	126.88	123.13	0.80	Pass
250	252.00	+/- (1.5%+2dgts)	253.75	246.25	-0.80	Pass
500	503.50	+/- (1.5%+2dgts)	507.50	492.50	-0.70	Pass
750	752.80	+/- (1.5%+2dgts)	761.25	738.75	-0.37	Pass

Standard Reading	UUT	Accuracy	High Limit	Low Limit	Error %	Status
Function: ACTIVE POWER MEASUREMENT (S) RANGE 999.9 with Power factor influence (PF= 0.5)						
100	100.98	+/- (1.5%+2dgts)	101.50	98.50	-0.98	Pass
125	125.56	+/- (1.5%+2dgts)	126.88	123.13	-0.45	Pass
250	252.75	+/- (1.5%+2dgts)	253.75	246.25	-1.10	Pass
500	505.36	+/- (1.5%+2dgts)	507.50	492.50	-1.07	Pass
750	756.40	+/- (1.5%+2dgts)	761.25	738.75	-0.85	Pass

Standard Reading	UUT	Accuracy	High Limit	Low Limit	Error %	Status
Function: REACTIVE POWER MEASUREMENT (S) RANGE 999.9 with Power factor influence (PF= 0.5)						
100	99.50	+/- (1.5%+2dgts)	101.50	98.50	0.50	Pass
125	124.13	+/- (1.5%+2dgts)	126.88	123.13	0.70	Pass
250	247.50	+/- (1.5%+2dgts)	253.75	246.25	1.00	Pass
500	498.50	+/- (1.5%+2dgts)	507.50	492.50	0.30	Pass
750	749.50	+/- (1.5%+2dgts)	761.25	738.75	0.07	Pass

Calibration complies with
ISO 17025

Cert. No. 4040:H1648836

Calibration Certificate No. 1750.01

Traceable® Certificate of Calibration for Digital Timer

Instrument Identification

Model No.4040 S/N 72715785 Manufacturer:Control Company

Standards Used	Model	Serial No.	Recall Date	Traceable Reference
FREQUENCY STANDARD 104	5500	26.66 2025	2/16/2008	1000219806

Certificate Information

As Found: New Equipment
As Left: In Tolerance
Procedure: CAL-01

Cal Date: 12/20/2007
Due Date: 12/19/2009
Technician: 67

Test Conditions: 22.5°C 49.0 RH 1011 mb hPa

Calibration Data (As Left)

The maximum error of this Digital Timer at the time of calibration did not exceed 0.01%.
As measured: + 0.400 seconds per 24 hours.

Condition
In Tolerance

Expanded Measurement Uncertainty at K=2: ± 0.13 seconds per 24 hours

This Digital Timer was calibrated against National Institute of Standards and Technology Traceable Instrumentation.
A Test Uncertainty Ratio of at least 4:1 is maintained unless otherwise stated and is calculated using the expanded measurement uncertainty. Uncertainty evaluation includes the instrument under test and is calculated in accordance with the ISO "Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement" (GUM). The uncertainty represents an expanded uncertainty using a coverage factor k=2 to approximate a 95% confidence level. In tolerance conditions are based on test results falling within specified limits with no reduction by the uncertainty of the measurement. The results contained herein relate only to the item calibrated. This certificate shall not be reproduced except in full without the written premission of Control Company

Wallace Berry

Wallace Berry, Technical Manager

Maintaining Accuracy

In our opinion once calibrated your Digital Timer should maintain its accuracy. There is no exact way to determine how long calibration will be maintained. Digital Timers change little, if any at all, but can be affected by aging, temperature, shock, and contamination.

Recalibration

For factory calibration and re-certification traceable to National Institute of Standards and Technology contact Control Company.

CONTROL COMPANY 4455 Rex Road Friendswood, TX 77546 USA
Phone 281 482-1714 Fax 281 482-9448 service@control3.com www.control3.com

Control Company is an ISO 17025 Calibration Laboratory Accredited Company. (A2LA) American Association for Laboratory Accreditation Certificate No. 1750.01. Control Company is an ISO 9001 Accredited Company. (DNV) Det Norske Veritas Certificate No. CERT-01805-AQ-HOU-RAB.

Traceable® is a registered trademark of Control Company

© 2001 Control Company

ACCREDITED

Calibration Certificate No. 1750.01

Calibration complies with ISO/IEC 17025 AND ANSI/NCSL Z540-1

Cert. No.: 4040-1776322

Traceable® Certificate of Calibration for Therm./Clock/Humidity Monitor

Instrument Identification:

Model: 4040 S/N: 72715785 Manufacturer : Control Company

Standards/Equipment:

Description	Serial Number	Due Date	NIST Traceable Reference
Chilled Mirror Hygrometer	31874/H2048MCR	7/24/08	6133
Digital Thermometer	221197994	10/08/08	4000-1722802

Certificate Information:

Technician: 104 Procedure: CAL-17 Cal Date: 12/19/07 **Cal Due: 12/18/09**

Test Conditions: 23.0°C 44.0 %RH 1018 mBar

Calibration Data: (New Instrument)

Unit(s)	Nominal	As Found	In Tol	Nominal	As Left	In Tol	Min	Max	±uc	TUR
°C		N.A.		23.14	23.1	Y	22.1	24.1	0.06	>4:1
%RH		N.A.		46.806	49	Y	43	51	1.220	3.3:1

This Instrument was calibrated using Instruments Traceable to National Institute of Standards and Technology.

A Test Uncertainty Ratio of at least 4:1 is maintained unless otherwise stated and is calculated using the expanded measurement uncertainty. Uncertainty evaluation includes the instrument under test and is calculated in accordance with the ISO "Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement" (GUM). The uncertainty represents an expanded uncertainty using a coverage factor k=2 to approximate a 95% confidence level. In tolerance conditions are based on test results falling within specified limits with no reduction by the uncertainty of the measurement. The results contained herein relate only to the item calibrated. This certificate shall not be reproduced except in full, without written approval of Control Company.

Nominal=Standard's Reading; As Left=Instrument's Reading; In Tol=In Tolerance; Min/Max=Acceptance Range; ±uc=Measurement Uncertainty; TUR=Test Uncertainty Ratio; Accuracy=±(Max-Min)/2; Date=MM/DD/YY

Wallace Berry

Wallace Berry, Technical Manager

Maintaining Accuracy:

In our opinion once calibrated your Therm./Clock/Humidity Monitor should maintain its accuracy. There is no exact way to determine how long calibration will be maintained. Therm./Clock/Humidity Monitors change little, if any at all, but can be affected by aging, temperature, shock, and contamination.

Recalibration:

For factory calibration and re-certification traceable to National Institute of Standards and Technology contact Control Company.

CONTROL COMPANY 4455 Rex Road Friendswood, TX 77546 USA
Phone 281 482-1714 Fax 281 482-9448 service@control3.com www.control3.com

Control Company is an ISO 17025 Calibration Laboratory Accredited by (A2LA) American Association for Laboratory Accreditation, Certificate No. 1750.01
Control Company is ISO 9001 Quality Certified by (DNV) Det Norske Veritas, Certificate No. CERT-01805-AQ-HOU.
International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC) - Multilateral Recognition Arrangement (MRA).

Page 1 of 1 Traceable® is a registered trademark of Control Company © 2005 Control Company

XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1 Agalloco J., Akers J., Russell M. Proceso aséptico. Una visión de la Practica Industrial actual. Pharmaceutical technology en español. Enero-Febrero; 2005: 8-18

2 Agalloco J., Akers J. Proceso aséptico. Una visión del Futuro. Pharmaceutical technology en español. Julio-agosto 2005; 41-46

3 Carleton J. F., Agalloco J. Validation of aseptic pharmaceutical processes. New York: Marceldekker, 1986

4 Farmacopea de los Estados Unidos de América. The United Status Pharmacopeial Convention. 2601. Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852. 2006

5 NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

6 Graham C. Wrigley. Facility Validation Theory, Practice, and Tools. Ed. CRC PRESS. Boca Raton London. 2004

7 Guía de prácticas adecuadas de validación: Monografía técnica No. 24. Primera edición. México, 2006: 50-64

8 Thompson J.E. Práctica contemporánea en farmacia. 2ª edición. MacGraw Hiil. México. 2004.

9 M. T. Inaraja, I. Castro, M. J. Martínez. Formas farmacéuticas estériles: mezclas intravenosas, citostáticos, nutrición parenteral.

10 Rémington. Farmacia. 20ª edición. Tomo1. Buenos Aires: Editorial médica panamericana, 2000: 2336-2373

11 Guías de prácticas adecuadas de fabricación para cuartos limpios. Monografía técnica No. 1 México (1992).

12 Federal standard 209 E. Cleanroom and work station. Requeriments Controlled Environment. Septiembre, 1992.

13 Austin Phyllip. Cleanrooms, Brocleanrooms and aseptic areas. Contamination Control Seminars. Broocfield Livonea Mich. 1995: 48-50

14 Agalloco J., Akers J. El método de Akers-Agalloco. Pharmaceutical technology en español marzo-abril 2006:14-24

15 Wells L. Mickey. Balik B.Samuel. Caricofe B. Ralph. Crew W. Charles. Pilot Plant Design. Marcel Dekker. Encyiclopedia of Pharmaceutical Tecnology. 2002: 2848-2891.

16 Farquharson Gordon. Efectos de la modificaciones propuestas del 2006 al anexo 1 de las buenas prácticas de la fabricación de la unión europea. Pharmaceutical technology en español julio- agosto 2006: 44-48

17 Guías de prácticas adecuadas de fabricación: Procesos de limpieza y su validación en areas de validación. Monografía técnica No. 16 México 1999.

18 Montejo. Tecnología farmacéutica texto para el ingeniero farmacéutico. Editorial Acribia. Zaragoza.1979:

19 Perry. Manual del ingeniero químico. Sexta edición. Tomo V. Mcgraw-Hill. México. 1994

20 Akers J., Agalloco J. El método simplificado de de Akers-Agalloco para el análisis de riesgos en el proceso aséptico. Pharmaceutical technology en español septiembre octubre. 2006; 44-51.

21 Agalloco J. Administración de intervenciones asépticas. Pharmaceutical technology en español. mayo-junio. 2005; 26-30.

22 Garvey Wlliam. Bases del manejo de proyectos de validación. Parte 1. Pharmaceutical technology en español marzo/abril. 2006: 36-45.

23 Proyecto de norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2004, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

24 NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

25 Méndez Romero Sarahi, Olivares Rosas Arturo. Calificación del área de encapsulado y encapsuladora marca Bonapace de los laboratorios farmacéuticos Zaragoza. UNAM, FES Zaragoza, 2008.