

38
24



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
" ZARAGOZA "**

**VALIDACION DEL SISTEMA DE AIRE DEL AREA
DE FABRICACION Y LLENADO DE CREMAS Y
EMULSIONES**

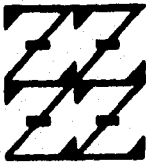
T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

P R E S E N T A ,

ROSALBA MARTINEZ RODRIGUEZ

**U N A M
F E S
Z A R A G O Z A**



**LO MANDADO EN
DE NUESTRA REGULACION**

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

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

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

JURADO

PRESIDENTE: Q.F.B. PATRICIA PARRA CERVANTES.

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

SECRETARIO: M. en A. GUILLERMO CARRASCO ACEVEDO.

SUPLENTE: Q.F.B. CESAR ESCAMILLA FLORES.

SUPLENTE: Q.F.B. LETICIA CRUZ ANTONIO.

DEDICO MI TESIS A MI FAMILIA.

A MI PADRE: MIGUEL MARTINEZ SOLIS.

**PORQUE SUPO GUIAR MIS PASOS
Y SEMBRO EN MI EL ESPIRITU
DE SUPERACION.**

**A MI MADRE: MA. LUISA RODRIGUEZ B.
QUIEN CON CARIÑO, ESFUERZO Y
EMPEÑO FORJO A SUS HIJOS
CAPACES DE ALCANZAR CUALQUIER
META QUE SE PROPUSIERAN EN LA
VIDA.**

A MIS HERMANOS:

**GRACIAS A TODOS POR SU COMPRESION Y APOYO EN TODO
MOMENTO DE MI VIDA.**

OLGA

JOSE LUIS

ALEJANDRO

MIGUEL ANGEL

DESEO LES SEA COMO UN ESTIMULO EN SU EXITO PERSONAL.

A MI ESPOSO: RICARDO

**GRACIAS POR HABERME MOTIVADO A SEGUIR SIEMPRE ADELANTE.
Y QUE LOS LAZOS DE AMOR QUE HAY ENTRE NOSOTROS GUIEN
NUESTRO CAMINO EN LA VIDA, CON COMUNICACION, COMPRESION
Y AMISTAD.**

**DEDICO ESTA TESIS A TODAS AQUELLAS PERSONAS
QUE COMPARTIERON CONMIGO MOMENTOS DIFICILES Y
ALEGRES, TENIENDO COMO FIN NUESTRA SUPERACION
PERSONAL A LA GENERACION 88 - 92.**

**MUY ESPECIALMENTE A MI AMIGA GRISELDA:
POR HABERME BRINDADO SU AMISTAD Y APOYO INCONDICIONAL.**

**A MI AMIGA LORENA:
POR LOS MOMENTOS COMPARTIDOS.**

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

TABLA DE CONTENIDO

1.0 GLOSARIO	1
2.0 INTRODUCCION	1
3.0 FUNDAMENTACION	2
3.1. Filtración de aire.....	3
3.1.2. Eficiencia del filtro.....	3
3.1.3. Métodos para la evaluación del sistema de filtración	4
3.1.3. Sistema de filtración	5
3.2. Controles para el sistema de aire	5
3.3. Lineamientos generales de la validación de procesos	7
4.0 PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	9
5.0 OBJETIVOS.....	10
6.0 HIPOTESIS.....	11
7.0 METODOLOGIA (MATERIAL, EQUIPO Y DETERMINACIONES)	12
7.1. Velocidad de inyección por rejilla	12
7.2. Velocidad de captura por rejilla	12
7.3. Cambios de aire por hora	13
7.4. Retorno de aire por hora	14
7.5. Presión diferencial	14
7.6. Biocarga viable de bacterias y hongos por área .	15
7.7. Biocarga cuantitativa de bacterias y hongos en rejillas de inyección	16
7.8. Cálculo de la biocarga de bacterias y hongos en rejillas de inyección	17

8.0 RESULTADOS Y ANALISIS	21
8.1 Velocidad de inyección por rejilla	21
8.2 Velocidad de captura por rejilla	26
8.3 Cambios de aire por hora	30
8.4 Retornos de aire por hora	34
8.5 Presión diferencial	37
8.6 Biocarga viable de bacterias y hongos por área ..	43
8.7 Biocarga viable de bacterias y hongos por rejilla de inyección	50
9.0 CONCLUSIONES	58
10.0 ANEXO I. DESCRIPCION DE LA UNIDAD MANEJADORA DE AIRE ...	60
11.0 ANEXO II. PROCEDIMIENTO DE LOS CALCULOS	68
12.0 ANEXO III. GRAFICAS	83
13.0 BIBLIOGRAFIA	111

G L O S A R I O

- 1 micrómetro (mcm) = 1×10^{-6} metros (m).
1 pie (ft) = 0.3048 metros (m).
1 pie cuadrado (ft²) = 9.290×10^{-2} metros (m).
1 pie cuadrado (ft²) = 144 pulgadas (plg).
1 metro (m) = 3.281 pies (ft).
1 metro cúbico (m³) = 35.31 pies cúbicos (ft³).

D O P = Dioctil-ftalato.

2.0 INTRODUCCION

La industria farmacéutica preocupada por asegurar la producción de medicamentos y la calidad de estos, ha hecho necesario validar aquellos sistemas que están relacionados con su calidad. Ya que realizando la validación del sistema de aire que suministra al producto a las áreas de manufactura y llenado de cremas y emulsiones, permitirá determinar que este aire cuenta con las especificaciones de calidad establecidas de manera confiable y consistente.

Y de esta manera evitar la contaminación de la materia prima, durante la producción y el producto terminado, tanto por partículas extrañas como por microorganismos. Asegurando de esta manera la calidad del producto.

Por lo tanto, el objetivo de la validación del sistema de aire, en este caso es el de asegurar el funcionamiento adecuado y continuo del sistema de aire durante la manufactura y llenado de cremas y emulsiones.

Evaluando así la combinación del equipo diseñado para suministrar el aire con las condiciones necesarias al medio ambiente de un área controlada.

Utilizando los siguientes métodos de prueba:

- 1) Velocidad de inyección.
- 2) Velocidad de extracción.
- 3) Cambios de aire por hora.
- 4) Retornos de aire por hora.
- 5) Presión diferencial.
- 6) Biocarga viable de bacterias y hongos por sitio.
- 7) Biocarga viable de bacterias y hongos por rejilla de inyección.

De esta manera los resultados obtenidos y su análisis proporcionarán la evidencia documentada fiable del sistema de aire.

3.0 FUNDAMENTACION.

Las normas de correcta fabricación y del control de calidad de los medicamentos han evolucionado de acuerdo con los condicionamientos impuestos por los países avanzados tecnológicamente.

Los antecedentes históricos se remontan a 1906 año en que es creada la Food and Drug Administration (FDA), la cual dictaminaba acerca de la calidad de los medicamentos y alimentos en U.S.A.

En 1962 es incluida en el acta Drug and Cosmetic de la FDA, las bases de las Current Good Manufacturing Practices (CGMP). Estas bases permiten conceptuar la no idoneidad de un medicamento si las condiciones de elaboración no son las mínimas aceptables.(1,17)

En la década de los 60's la FDA concentró sus esfuerzos para controlar los productos comercializados. A principios de los 70's la detección de bacterias en productos parenterales demostró que no bastaba con demostrar la idoneidad del lote, por el análisis representativo de la muestra final, sino que se debía asegurar la calidad durante el proceso. Así surge la necesidad de desarrollar técnicas para el manejo de aire; una de estas es el sistema de flujo láminar.

Por eso hacia 1976 surge por primera vez el concepto de VALIDACION aplicado a un proceso incluido en las normas de las CGMP. En 1983 la FDA establece las directrices que orientan acerca de la validación de procesos en un sentido general.

Uno de los propósitos de la industria farmacéutica ha sido el control de productos farmacéuticos, por lo cual el control requiere de conocimientos y procedimientos en cuanto a la distribución de estos.

Los factores principales que contribuyen al aumento de los niveles de contaminación por bacterias en el aire son la ventilación, el mantenimiento del aseo y la circulación de personas. Debido a que estos factores son difíciles de controlar en su totalidad; se presenta como una alternativa el uso de un medio aséptico con aire filtrado.(2)

Por lo tanto, es importante considerar la tecnología del control ambiental en el área de producción. En forma ideal, el sistema de aire de esta área debe ser separado del aire del resto de la planta y la mejor alternativa es un sistema de recirculación continua del aire, lo cual permitirá que una porción de aire sea más limpio. Esto es mediante un sistema de filtros y a la refiltración continua de aire; prolongando así la duración de los filtros. Colocando conductos de entrada de aire cerca del cielo raso y salidas de aire próximas del piso para permitir la recirculación con un mínimo de turbulencia, la refiltración debe ser mayor en el área de interés, que en el de las áreas circundantes para evitar un influjo de aire contaminado al abrir las puertas o salir del área.

El aire de las áreas controladas generalmente es de calidad aceptable, si el conteo de partículas por pie cúbico no rebasa los 100,000 en una gama de tamaño de 10μ o mayores (se le considera al área como de clase 100,000); medida en la venciencia de los artículos expuestos durante períodos de actividad. En cuanto a la calidad microbiana, es aceptable la incidencia de 50 UFC por cada m^3 . (3,17)

Por esta razón, se hace necesario tener procedimientos adecuados de control para prevenir la contaminación. Mediante el conocimiento de la validación, en este caso, es asegurar el funcionamiento adecuado y continuo del control del ambiente durante los diferentes pasos de manufactura del producto. (4,20)

3.1. FILTRACION DEL AIRE

Existen una gran variedad de filtros de diferente diseño, capacidad y eficiencia que son disponibles para la filtración del aire. Haciendose necesario saber seleccionar adecuadamente un filtro. Esto va a depender del nivel de contaminación del medio ambiente por partículas viables.

3.1.2. EFICIENCIA DEL FILTRO.

En general la eficiencia del filtro es definida como la habilidad

o capacidad del filtro para retener un cierto porcentaje de partículas que llegan a él. (4)

Los tipos de filtros pueden ser divididos en 2 tipos de acuerdo a su función:

1. Filtros para la separación y colección de contaminantes en las áreas donde son generados. Estos filtros son utilizados donde la densidad del polvo es muy alta.

2. Filtros utilizados para proveer aire limpio a un medio ambiente, para prevenir la contaminación que pudiera acarrear el mismo aire. Este tipo de filtro es el más utilizado en la industria farmacéutica. En cuanto a la selección del sistema de filtración es de acuerdo a las siguientes características:

- a) Eficiencia en el método y velocidad de colección.
- b) Resistencia al flujo de aire a especificado volumen de aire.
- c) Vida útil de servicio.

3.1.3. METODOS PARA LA EVALUACION DEL SISTEMA DE FILTRACION.

1. Polvo sintético compuesto de una mezcla de diferentes tamaños de partículas: las cuales son colocadas en una corriente de aire hacia el filtro, el cual es pesado antes y después del paso de las partículas y por diferencia se determina el peso de las partículas retenidas en el filtro. Este peso es expresado como el porcentaje de retención.

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

3. Método de partículas y peso uniforme: este tipo de partículas

son generadas por un sistema de aerosol y son colocadas en un porcentaje conocido dentro de la corriente de aire. La diferencia entre el porcentaje de partículas que paso a través del filtro. Es conocido como la prueba DOP. Este método es utilizado para los filtros absolutos. (13, 14)

3.1.4. SISTEMA DE FILTRACION.

Una combinación del equipo diseñado para suministrar el aire con las condiciones necesarias al medio ambiente de un área controlada debe ser continuamente monitoreada para asegurar su adecuado funcionamiento del sistema en si. (4).

3.2 CONTROLES PARA EL SISTEMA DE AIRE.

La combinación del equipo diseñado para suministrar el aire con las condiciones necesarias al medio ambiente de un área controlada debe ser continuamente monitoreada para asegurar un adecuado funcionamiento del sistema en si. (23)

Los controles que se deben realizar a un área controlada son:

- a) Velocidad de inyección.
- b) Velocidad de extracción.
- c) Cambios de aire por hora.
- d) Retorno de aire por hora.
- e) Presión diferencial.
- f) Biocarga viable de bacterias y hongos tanto por área como por rejilla de inyección.

A continuación se define cada uno de los controles mencionados anteriormente.

1. *Velocidad de inyección.* Es aquel aire que ha sido tratado por la unidad manejadora de aire, que pasará a través del filtro terminal para poder considerarse aire acondicionado dándole la calidad de aire requerido en una sala, en base al filtro terminal que esté instalado (nivel de filtración).

2. *Velocidad de extracción.* Es el aire que se extrae de una sala para posteriormente pasarlo por un filtro y un ventilador y expulsarlo a la atmósfera.

3. *Cambios de aire por hora.* Es el volumen de aire físico que dispone una sala, y que es necesario en operaciones farmacéuticas cambiar continuamente y esta operación desarrollada a través de cada hora, es lo que se conoce como cambios por hora.

4. *Retornos de aire por hora.* Es aquel aire que ha sido extraído de la sala pero que se integra nuevamente al aire atmosférico, para que una mezcla de ambos aires nuevamente vuelvan a entrar a la unidad manejadora de aire para su tratamiento y posterior aplicación.

5. *Presión diferencial.* El aire de sobre presión se clasifica en dos tipos de aire, tomando como referencia la sala en cuestión, si el aire que sale de ésta, debe de tener una mayor presión que la presión del aire existente en la sala adyacente; entonces se le llama aire de presión positiva (AP+), de lo contrario será llamada presión negativa (AP-).

6. *Biocarga viable de bacterias y hongos.* El ambiente debe ser evaluado para determinar la calidad del aire en cuanto a microorganismos viables por áreas y por rejilla de inyección.

Los controles se deben de realizar mínimo por triplicado para ver si son reproducibles por el sistema de aire para la certificación final y la validación del área.(4)

3.3 LINEAMIENTOS GENERALES DE LA VALIDACION DE SISTEMAS.

En mayo de 1987, la FDA publicó la edición final sobre los principios generales de la validación de procesos.

La aplicación final de estos lineamientos depende de la interpretación que hagan las compañías respecto a la manera que pretenden validar sus instalaciones. A continuación se dan algunos conceptos enmarcados en estos lineamientos.

1. Validación de procesos.

Recopilación de evidencia documentada que proporcione un alto grado de seguridad de que el proceso específico permitirá fabricar consistentemente un producto que cumpla las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos.

2. Calificación de las instalaciones.

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

3. Calificación del rendimiento de los procesos.

Reafirmación de la confianza en que el proceso es efectivo y reproducible.

4. Calificación operacional

Verificación de que el equipo se puede operar satisfactoriamente sobre todo la gama de presiones, tiempos y otros parámetros.

5. Validación prospectiva.

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

6. Validación retrospectiva.

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

7. Protocolo de validación.

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

8. El peor caso.

El conjunto de condiciones que abarcan límites superior e inferior de procedimiento y circunstancias incluyendo las que se encuentran dentro de los procedimientos estándar de operación, los cuales conllevan una mayor probabilidad de falla del proceso o del producto. Tales condiciones no necesariamente inducen a fallas en el producto o proceso.

9. Validación de comprobación.

La realización de pruebas para determinar los límites de capacidad de un equipo o sistema, las cuales forman parte de un proceso de manufactura. El término límites de capacidad no significan comprobación destructiva, pero se tiene que determinar los límites de los cuales se puede garantizar el nivel preestablecido de calidad. (5,6,7)

4.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Uno de los objetivos de la industria farmacéutica es la de producir medicamentos y garantizar su calidad. Esto, no solo se logra dentro de un mismo producto, sino también involucra aquellos sistemas que están relacionados con su producción y control de calidad.

Ya que toda instalación farmacéutica requiere de un ambiente controlado en cuartos limpios, cualquiera que sea su clasificación de las áreas de trabajo, necesita de sistemas de filtración del aire; evitando así la contaminación de los productos por partículas viables.

Por lo anterior surge la necesidad de realizar la *VALIDACION DEL SISTEMA DE AIRE*, que suministra aire a las áreas de manufactura y llenado de cremas y emulsiones. Determinando si el aire suministrado a estas áreas cumple con las especificaciones establecidas.

5.0 OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

Realizar la Validación del sistema de aire de las áreas de manufactura y llenado de cremas y emulsiones.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Determinar la velocidad de inyección de aire en las rejillas instaladas en las áreas de manufactura y llenado de cremas y emulsiones.

2. Determinar la velocidad de captura de aire en las rejillas instaladas en las áreas de manufactura y llenado de cremas y emulsiones.

3. Calcular los cambios de aire por hora de las áreas de manufactura y llenado de cremas y emulsiones.

4. Calcular el retorno de aire por hora de las áreas de manufactura y llenado de cremas y emulsiones.

5. Medir la Presión diferencial entre las áreas de manufactura y llenado de cremas y emulsiones.

6. Determinar la biocarga viable de bacterias y hongos en distintos puntos de muestreo en las áreas de manufactura y llenado de cremas y emulsiones.

7. Determinar la biocarga viable de bacterias y hongos en rejillas de inyección instaladas en las áreas de manufactura y llenado de cremas y emulsiones.

6.0 HIPOTESIS.

La validación del sistema de aire en las áreas de manufactura y llenado de cremas y emulsiones, proporcionará la evidencia documentada de que el sistema de aire cuenta con las características de calidad previamente establecidas, de manera confiable y consistente.

7.0 METODOLOGIA (MATERIAL, EQUIPO Y DETERMINACIONES)

7.1 VELOCIDAD DE INYECCION EN REJILLAS

I EQUIPO

Anemómetro digital.

Marca: Ebro.

Modelo: TA2.

II PROCEDIMIENTO

Medir la velocidad de aire inyectado a 5 cm de la superficie de la rejilla, registrando como mínimo 9 lecturas como se indica en la figura 1.

1	2	3
4	5	6
7	8	9

FIGURA 1. Rejilla de inyección.

7.2 VELOCIDAD DE CAPTURA EN REJILLAS

I EQUIPO

Anemómetro digital.

Marca: Ebro.

Modelo: TA2.

II PROCEDIMIENTO

Medir la velocidad de aire capturado a 5 cm de la superficie de la rejilla, registrando como mínimo 9 lecturas como se indica en la figura 2.

1	2	3
4	5	6
7	8	9

FIGURA 2. Rejilla de extracción.

7.3 CAMBIOS DE AIRE POR HORA.

I METODO DE PRUEBA REQUERIDO

Velocidad de inyección por rejilla.

II PROCEDIMIENTO DE CALCULO

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

b) Del informe del método de prueba de velocidad de inyección por rejilla, obtener el promedio aritmético de la velocidad de inyección en (m/s), respectivamente de cada filtro.

c) Realizar la conversión a piee, multiplicando por 3.281, para obtener pies/segundo (ft/e).

d) Calcular el producto de la velocidad de inyección y el área de cada rejilla y multiplicar por 3600 para expresar el volumen de aire inyectado en ft^3/hr .

e) Sumar el volumen de aire inyectado de todos las rejillas del área.

f) Dividir el volumen de aire inyectado al área entre el volumen del área. El resultado obtenido es el cambio de aire por hora del área.

7.4 RETORNO DE AIRE POR HORA.

I METODO PRUEBA/CALCULO REQUERIDO

Velocidad de captura en rejillas.

Cambios de aire por hora.

II PROCEDIMIENTO DE CALCULO

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

b) Del informe del método de prueba de velocidad de captura por rejilla, consultar el promedio aritmético de la velocidad de captura en (ft/s) de cada rejilla.

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

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

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

f) Dividir el volumen de aire capturado del área entre el volumen del área. El cálculo representa el volumen (ft^3) de retorno por hora.

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

7.5 PRESION DIFERENCIAL.

I EQUIPO

Manómetro de presión diferencial.

Marca: Ebro.

Modelo: TA2.

II PROCEDIMIENTO

Medir la presión diferencial entre las distintas áreas indicadas por las flechas en la figura 3.



FIGURA 3. Representación de la presión diferencial.

7.6 BIOCARGA VIABLE DE BACTERIAS Y HONGOS POR AREA.

I MATERIALES

PLACAS PARA BACTERIAS

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

Agar de Soya Trypticassina Bioxón, No. de Catálogo 108-1.

PLACAS PARA HONGOS

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

Agar papa y dextrosa Bioxón.

III PROCEDIMIENTO

Exponer una placa para hongos y una placa para bacterias como se indica en la figura 4, por un lapso de 30 minutos.

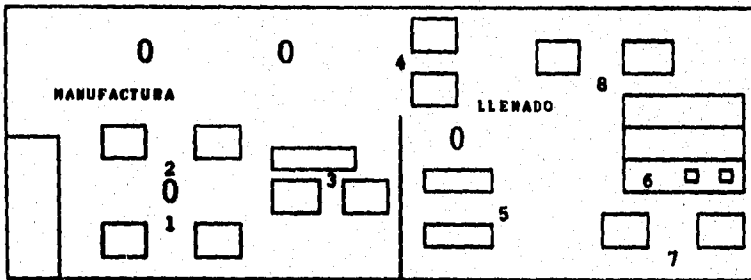


FIGURA 4. Sitios de muestreo de las áreas de manufactura y llenado.

Incubar las cajas para bacterias durante 48 horas de 30 a 35°C.
Incubar las cajas para hongos durante 5 días de 20 a 25°C.

7.7 BIOCARGA VIABLE DE BACTERIAS Y HONGOS EN REJILLAS DE INYECCION

I MATERIALES

PLACAS PARA BACTERIAS.

Placas petri de 100 por 15 mm fisher Brand No. de Catálogo 8-757-12.

Con agar de Soya Trypticaseina Bioxón, No, de Catálogo 108-1.

PLACAS PARA HONGOS.

Placas petri de 100 por 15 mm fisher Brand No. de Catálogo 8-757-12.

Con agar papa y Dextrosa Bioxón.

II PROCEDIMIENTO

REJILLA DE INYECCION DE MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES.

Muestrear el flujo de aire por 2 minutos, como se indica en la figura 5; con una placa para bacterias y otra para hongos, con el medio expuesto el flujo de aire.

Repetir el procedimiento anterior 2 veces más.

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

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

REJILLAS DE INYECCION DE LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES.

Muestrear el flujo de aire por 30 segundos, como se indica en la figura 5; con una placa para bacterias y otra para hongos, con el medio expuesto al flujo de aire.

Repetir el procedimiento anterior 2 veces más.

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

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

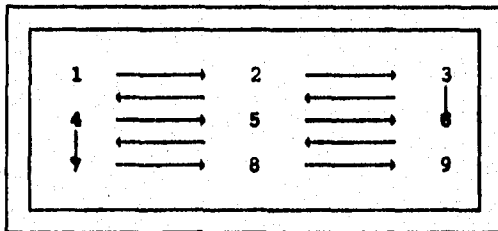


FIGURA 5. Muestreo de las rejillas de inyección.

7.8 CALCULO BIOCARGA DE BACTERIAS Y HONGOS EN REJILLAS DE INYECCION

I METODO PRUEBA/CALCULO REQUERIDO

Biocarga viable de bacterias y hongos en rejillas de inyección.

Consultar el promedio de la velocidad de inyección.

II PROCEDIMIENTO DE CALCULO

- a) Determinar el radio de la caja petri en pies (ft).
- b) Del informe del método de prueba de velocidad de inyección por rejilla, determinar la velocidad promedio de inyección (vpi) de la rejilla respectiva expresada en pies por segundo (ft/s).

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

$$v = 3.1416 (r) (vpi) 60$$

Donde:

r = radio de la caja petri (ft).

vpi = velocidad promedio de inyección de la rejilla (ft/s).

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

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

Donde:

bcm = Biocarga cuantitativa microbiana (ft³).

UFC = Unidades formadoras de colonias.

t = Tiempo de muestreo expresada en minutos.

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

En consecuencia todo sistema debe cumplir con límites de control para cada una de las especificaciones, que en este caso son las

siguientes:

LIMITES

1. Velocidad de inyección por rejilla.

Manufactura de cremas y emulsiones	2.8 - 4.2	ft/min
Llenado de cremas y emulsiones	2.4 - 4.70	ft/min

2. Velocidad de captura por rejilla.

Manufactura de cremas y emulsiones	1.0 - 3.5	ft/min
Llenado de cremas y emulsiones	3.5 - 4.5	ft/min

3. Cambios de aire (por hora).

Manufactura de cremas y emulsiones	minimo 25
Llenado de cremas y emulsiones	minimo 25

4. Retornos de aire (por hora).

Manufactura de cremas y emulsiones	minimo 50 %
Llenado de cremas y emulsiones	minimo 25 %

5. Presión diferencial (plg de agua).

Autoclave vs Manufactura	minima 0.01
Manufactura vs Llenado	minima 0.01
Llenado vs Pasillo	minima 0.05

6. Biocarga viable de bacterias y hongos por área.

Manufactura

Bacterias	máximo 35
Hongos	máximo 20

LIMITES

Llenado

Bacterias

máximo 35

Hongos

máximo 20

7. Biocarga viable de bacterias y hongos por rejilla (UFC/ft).

Manufactura

Bacterias

máximo 1.5 UFC/ft³

Hongos

máximo 1 UFC/ft³

Llenado

Bacterias

máximo 1.5 UFC/ft

Hongos

máximo 1 UFC/ft³

8.0 RESULTADOS Y ANALISIS:

8.1 Los resultados obtenidos con respecto a la VELOCIDAD DE INYECCION se muestran en las tablas 1 y 2.

DETERMINACION: VELOCIDAD DE INYECCION					
TABLA 1					
AREA: MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES					
DETERMINACION INICIAL					
DIA 1: 140294		DIA 2: 170294		DIA 3: 210294	
Inicio (m/s)		Inicio (m/s)		Inicio (m/s)	
1.	0.8 0.8	0.9 0.9	1.0 0.9	1.0 0.9	1.0 0.9
2.	0.01 0.01	0.1 0.1	0.1 0.1	0.1 0.1	0.1 0.1
3.	0.07 0.07	0.5 0.8	0.2 0.8	0.2 0.8	0.2 0.8
4.	0.5 1.0	1.0 1.2	1.2 1.1	1.2 1.1	1.2 1.1
5.	0.1 0.8	0.1 0.3	0.4 0.7	0.4 0.7	0.4 0.7
6.	1.5 1.6	1.3 1.4	1.5 1.5	1.5 1.5	1.5 1.5
7.	1.3 1.4	1.7 1.8	1.8 1.5	1.8 1.5	1.8 1.5
8.	1.5 1.7	1.9 1.5	1.8 2.75	1.8 2.75	1.8 2.75
9.	2.5 2.3	3.0 3.0	1.5 1.5	1.5 1.5	1.5 1.5
DETERMINACION FINAL					
Final (m/s)		Final (m/s)		Final (m/s)	
1.	1.0 1.1	0.9 1.1	0.9 0.9	0.9 0.9	0.9 0.9
2.	0.01 0.01	0.1 0.1	0.15 0.1	0.15 0.1	0.15 0.1
3.	0.9 0.9	0.6 0.9	0.6 0.9	0.6 0.9	0.6 0.9
4.	0.7 1.4	1.0 1.1	0.9 1.2	0.9 1.2	0.9 1.2
5.	0.6 0.5	0.3 0.2	0.3 0.2	0.3 0.2	0.3 0.2
6.	0.9 1.3	1.2 1.5	1.3 1.6	1.3 1.6	1.3 1.6
7.	0.8 1.7	1.4 1.8	1.5 1.3	1.5 1.3	1.5 1.3
8.	0.7 1.7	1.8 1.8	1.7 1.7	1.7 1.7	1.7 1.7
9.	2.2 2.5	2.5 2.5	2.5 2.5	2.5 2.5	2.5 2.5

m = metro
s = segundo

DETERMINACION: VELOCIDAD DE INYECCION												
TABLA 2												
AREA: LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES												
DETERMINACION INICIAL												
DIA 1: 140294				DIA 2: 170294				DIA 3: 210294				
REJ-1 (m/s)		REJ-2 (m/s)		REJ-1 (m/s)		REJ-2 (m/s)		REJ-1 (m/s)		REJ-2 (m/s)		
1.	4.5	4.5	5.5	4.0	8.0	6.5	4.5	4.5	4.5	5.5	5.0	4.0
2.	4.5	4.0	4.0	4.5	7.5	2.5	4.5	5.0	5.0	5.5	5.5	5.5
3.	5.2	5.0	5.5	5.7	7.5	3.6	5.0	5.5	5.5	6.0	5.5	5.0
4.	4.5	4.5	5.0	5.0	5.5	4.6	4.5	4.5	4.5	5.0	4.5	4.0
5.	4.0	4.0	4.5	4.5	2.5	5.5	4.5	4.0	5.5	5.5	4.5	4.5
6.	4.5	4.5	5.0	5.0	5.0	6.5	4.5	4.5	5.5	5.5	4.5	4.5
7.	4.0	4.0	5.0	4.5	3.5	4.5	4.0	4.0	5.0	5.0	4.0	4.0
8.	4.0	3.5	5.0	4.5	3.5	8.5	4.5	3.5	4.0	5.0	4.0	3.5
9.	4.0	4.0	4.5	4.0	5.0	4.5	4.0	4.0	5.0	5.0	4.0	3.5
DETERMINACION FINAL												
REJ-1 (m/s)		REJ-2 (m/s)		REJ-1 (m/s)		REJ-2 (m/s)		REJ-1 (m/s)		REJ-2 (m/s)		
1.	5.0	4.5	4.0	4.5	6.0	5.75	5.0	4.0	4.0	5.5	4.0	5.0
2.	5.0	4.5	4.5	4.5	6.0	5.0	4.5	4.5	4.5	5.0	5.0	5.5
3.	5.0	5.0	5.0	4.5	5.5	5.0	5.0	4.0	5.0	5.5	5.0	5.5
4.	5.0	5.0	4.0	4.0	5.5	5.0	4.0	4.5	4.5	5.5	4.0	4.5
5.	5.5	4.5	3.5	4.0	5.0	5.25	4.0	4.25	5.0	5.5	4.0	5.0
6.	5.5	5.5	4.0	4.5	6.0	5.0	4.5	4.0	5.0	5.0	5.0	5.5
7.	5.0	5.0	3.5	4.0	4.5	5.0	3.5	3.5	4.5	5.0	4.0	4.5
8.	4.5	4.5	3.5	3.5	5.0	4.5	3.0	3.5	5.0	5.0	3.75	3.5
9.	5.0	5.0	3.5	3.5	5.0	5.0	4.0	3.75	4.5	5.0	4.5	4.5

El cálculo del promedio aritmético de la velocidad de inyección (Y) por rejilla se realiza con la ecuación 1 del anexo 2 así mismo el promedio de \bar{Y} y de la amplitud (a) (ecuaciones 3 y 4). Y determinando los promedios globales de \bar{Y} y de la \bar{a} con las ecuaciones 4 y 5 respectivamente; de esta manera los límites de control para ver su comportamiento con las ecuaciones 6 y 7 (valores individuales), 8 y 9 (valores promedio), 10 y 11 (valor de la

amplitud) del mismo anexo 2. Estos términos de control que se obtienen se muestran en la tabla 3.

PARÁMETRO	VELOCIDAD DE INYECCION POR REJILLA LIMITES DE CONTROL			
	MANUFACTURA		LLENADO	
	LSC	LIC	LSC	LIC
VIT	4.6746	2.6031	34.1023	27.2858
\bar{Y}	4.1571	3.1206	32.9994	28.9888
σ	1.6222	0	5.3381	0

Y_i = Valores individuales (Y), \bar{Y} = valores promedio de Y_i , σ = amplitud de Y_i , LSC = límite superior de control, LIC = límite inferior de control.

El comportamiento de cada una de las áreas se pueden observar en las gráficas 1, 2 y 3 que se encuentran en el anexo 3, para el área de manufactura; 4, 5 y 6 para el área de llenado del mismo anexo. En todos los casos las gráficas presentan un sistema bajo control, para la velocidad de inyección por rejilla.

Prosiguiendo con el análisis de la varianza (ANADEVA) para determinar la consistencia del sistema, utilizando la ecuación 12 del anexo 2.

Para realizar el cálculo, se tabulan los valores como se muestran en la tabla 4 y 5.

VELOCIDAD DE INYECCION POR REJILLA			
TABLA 4			
AREA DE MANUFACTURA			
HORA (j)	DIA (i)		
	1	2	3
mañana	3.0185	3.8278	3.4632
	3.5289	4.0101	3.9554
tarde	2.8472	3.5726	3.5909
	4.0502	4.0101	3.7914

Valores dados en pies/segundo (ft/seg)

VELOCIDAD DE INYECCION POR REJILLA			
TABLA 5			
AREA DE LLENADO			
HORA (j)	DIA (i)		
	1	2	3
mañana	30.3310	32.0809	31.3518
	29.0551	31.4247	31.5341
tarde	29.5290	31.3512	29.6201
	29.3467	29.7113	32.9923

Valores dados en pies/segundo (ft/seg).

Construyendo la tabla de ANADEVA con las fórmulas indicadas en la tabla I del anexo 2. Sustituyendo los valores y reduciendo se generan las tablas 6 y 7.

De la presente tabla se puede decir que el sistema no se comporta de forma consistente en los días, pero para las horas sí, en el área de manufactura.

VELOCIDAD DE INYECCION POR REJILLA AREA DE MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES					
TABLA 6					
TABLA DE ANDEVA					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	2	0.510613	0.255306	16.22	9.55
HORA	3	0.047232	0.015744	0.09	4.76
ERROR	6	1.107395	0.184565		

De la tabla 7 se puede considerar que el sistema se comporta de manera consistente entre días y horas, en el área de llenado.

VELOCIDAD DE INYECCION POR REJILLA AREA DE LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES					
TABLA 7					
TABLA DE ANDEVA					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	2	7.750495	3.875247	7.38	9.55
HORA	3	1.575289	0.525096	0.39	4.76
ERROR	6	8.093821	1.348970		

8.2 Los resultados obtenidos para la VELOCIDAD DE CAPTURA se muestran en las tablas 8 y 9.

DETERMINACION: VELOCIDAD DE CAPTURA								
TABLA 8								
AREA: MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES								
DETERMINACION INICIAL								
DIA 1: 140294			DIA 2: 170294			DIA 3: 210294		
(m/s)			(m/s)			(m/s)		
1.	0.9	1.0	0.9	0.8	0.9	0.9	0.9	
2.	1.7	1.9	0.7	0.5	1.0	0.9	0.9	
3.	0.9	1.0	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	
DETERMINACION FINAL								
(m/s)			(m/s)			(m/s)		
1.	0.9	0.4	0.6	0.3	0.9	0.85	0.85	
2.	1.0	1.0	0.5	0.7	0.8	0.9	0.9	
3.	0.9	1.1	0.6	0.3	0.5	0.7	0.7	

m = metros.
s = segundos.

DETERMINACION: VELOCIDAD DE CAPTURA								
TABLA 9								
AREA: LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES								
DETERMINACION INICIAL								
DIA 1: 140294			DIA 2: 170294			DIA 3: 210294		
(m/s)			(m/s)			(m/s)		
1.	1.3	1.3	1.0	1.35	1.4	1.4	1.4	
2.	1.3	1.4	1.3	1.2	1.4	1.5	1.5	
3.	1.3	1.3	1.4	1.4	1.2	1.2	1.2	
4.	1.15	1.2	1.2	1.3	1.4	1.4	1.4	
5.	1.25	1.3	1.4	1.4	1.2	1.4	1.4	
6.	1.15	1.2	1.5	1.3	1.4	1.2	1.2	
7.	0.9	1.0	1.0	0.5	1.1	1.1	1.1	
8.	1.0	1.0	1.1	1.3	1.2	1.2	1.2	
9.	0.9	1.0	1.0	1.5	1.1	1.1	1.1	

DETERMINACION:			VELOCIDAD DE CAPTURA		
TABLA 9 CONTINUACION					
DETERMINACION FINAL					
DIA 1: 140294		DIA 2: 170294		DIA 3: 210294	
(m/s)		(m/s)		(m/s)	
1.	1.4 1.3	1.4 1.4	1.8 1.5		
2.	1.4 1.3	1.3 1.5	1.7 1.6		
3.	1.4 1.3	1.3 1.5	1.9 1.5		
4.	1.2 1.2	1.3 1.3	1.5 1.5		
5.	1.3 1.2	1.3 1.3	1.6 1.6		
6.	1.2 1.2	1.2 1.2	1.5 1.3		
7.	1.0 1.0	1.1 1.1	1.2 1.2		
8.	1.0 1.0	1.1 1.2	1.2 1.2		
9.	1.0 1.0	1.1 1.0	1.1 1.2		

Determinar el promedio aritmético de la velocidad de captura por rejilla con la ecuación 1 del anexo 2, el promedio de \bar{Y} y a amplitud (a) con las ecuaciones 2 y 3. Así como los promedios globales de \bar{Y} y de \bar{a} (ecuaciones 4 y 5). Y determinando los límites de control; para valores individuales ecuaciones 6 y 7, 8 y 9 para los valores promedio, 10 y 11 para la amplitud. Todas estas contenidas en el anexo 2.

TABLA 10				
PARA MEDIO TROPICAL	VELOCIDAD DE CAPTURA POR REJILLA LÍMITES DE CONTROL			
	MANUFACTURA		LLENADO	
	LSC	LIC	LSC	LIC
V_{cT}	3.9846	1.3288	4.7278	3.5415
\bar{Y}	3.3211	1.9923	4.4314	3.8379
a	2.0798	0	0.9290	0

V_c = Velocidad de captura, \bar{Y} = promedio de la velocidad de captura, a = amplitud, LSC = límite superior de control, LIC = límite inferior de control.

El comportamiento gráfico de la velocidad de captura por rejilla para cada una de las áreas se muestran en las gráficas 7, 8 y 9 para

el área de manufactura que se encuentran en el anexo 3; 10, 11 y 12 para el área de llenado del mismo anexo.

Para la homogeneidad (a), las gráficas de control para las dos áreas, indican un sistema bajo control. Mientras que para el caso de la tendencia (valor individual y promedio), las gráficas de control muestran un sistema fuera de control para la velocidad de captura por rejilla.

Para analizar la consistencia del sistema, se realiza el análisis de la varianza utilizando la ecuación 12 del anexo 2.

Con lo que se prosigue a realizar el cálculo, tabulando los valores que se muestran en las tablas 11 y 12.

VELOCIDAD DE CAPTURA POR REJILLA AREA DE MANUFACTURA			
TABLA 11			
HORA (j)	DIA (i)		
	1	2	3
mañana	3.8278	2.2967	2.7342
	4.2653	1.9686	2.6248
tarde	3.0623	1.8592	2.4061
	2.7342	1.4218	2.6795

Valores dados en pies por segundo

VELOCIDAD DE CAPTURA POR REJILLA AREA DE LLENADO			
TABLA 12			
HORA (j)	DIA (i)		
	1	2	3
mañana	3.7367	3.9737	4.1559
	3.9007	4.1013	4.1924
tarde	3.9737	4.0466	4.9215
	3.8278	4.1924	4.5934

Valores dados en pies por segundo

Construyendo la tabla de ANADEVa con las fórmulas que se encuentran en la tabla I del anexo 2. Al reducir y sustituir los valores se generan las tablas 13 y 14.

VELOCIDAD DE CAPTURA POR REJILLA AREA DE MANUFACTURA					
TABLA 13					
TABLA DE ANADEVa					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	2	5.042088	2.521044	4.79	9.55
HORA	3	1.579608	0.526536	9.23	4.76
ERROR	6	0.342385	0.057064		

De la tabla 13 se puede proponer que el sistema se comporta de manera consistente entre días, pero no entre horas, en el área de manufactura.

VELOCIDAD DE CAPTURA POR REJILLA AREA DE LLENADO					
TABLA 14					
TABLA DE ANADEVa					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	2	0.733602	0.376801	3.20	9.55
HORA	3	0.353682	0.117894	7.27	4.76
ERROR	6	0.097349	0.016224		

De la tabla 14 se puede examinar que el sistema se comporta de manera estable entre días, pero no entre horas, para el área de llenado.

8.3 Los resultados obtenidos de los CAMBIOS DE AIRE POR HORA SE muestran en la tabla 15. Los cuales fueron calculados por la ecuación 17 del anexo 2.

DETERMINACION: CAMBIOS DE AIRE POR HORA	
TABLA 15	
MANUFACTURA	LLENADO
DIA 1: 140294.	
28.723	44.971
30.250	43.704
DIA 2: 170294.	
34.384	47.141
33.265	45.328
DIA 3: 210294.	
32.545	46.681
32.385	46.478

El cálculo del promedio aritmético de los cambios de aire por hora, se efectúa con la ecuación 1 del anexo 2. El promedio de \bar{Y} y de la amplitud con las ecuaciones 2 y 3; así como los promedios globales de \bar{Y} y de la \bar{a} (ecuaciones 4 y 5). Determinando los confines de control con las ecuaciones 6 y 7 (valores individuales), 8 y 9 (valores promedio), 10 y 11 (valor de la amplitud), contenidas en el anexo 2.

Obteniendo los límites de control contenidos en la tabla 16.

TABLA 16				
PARA ME TRO	CAMBIOS DE AIRE POR HORA LIMITES DE CONTROL			
	MANUFACTURA		LLENADO	
	LSC	LIC	LSC	LIC
CAhr	34.429	29.424	47.698	43.440
\bar{Y}	33.690	30.163	47.070	44.068
a	3.065	0	2.608	0

CAhr = Cambios de aire por hora, \bar{Y} = valores promedio de los CAhr, a = amplitud.

El comportamiento de cada una de las áreas se puede ver en las gráficas 13, 14 y 15 para el área de manufactura del anexo 3; 16, 17, y 18 para el área de llenado del mismo anexo. Las gráficas muestran que tanto para el área de manufactura como para la de llenado de cremas y emulsiones la homogeneidad esta bajo control, pero no así la tendencia. Prosiguiendo con el análisis de la varianza con el modelo lineal para la precisión del sistema. Ecuación 19 del anexo 2.

Tabulando los valores como se muestran en las tablas 17 y 18.

CAMBIOS DE AIRE POR HORA AREA DE MANUFACTURA		
TABLA 17		
DIA (1)		
1	2	3
28.723	34.384	32.545
30.528	33.265	32.385

CAMBIOS DE AIRE POR HORA AREA DE LLENADO		
TABLA 18		
DIA (i)		
1	2	3
44.083	47.141	46.681
43.704	45.328	46.478

Construyendo la tabla del análisis de la varianza como lo indica la tabla II del anexo 2. Al sustituir y reducir se generan las tablas 19 y 20.

CAMBIOS DE AIRE POR HORA AREA DE MANUFACTURA					
TABLA 19					
TABLA DE ANADEVA					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	2	19.653	9.827	16.22	9.55
ERROR	3	1.818	0.606		

Al observar la tabla 19 se puede manifestar que el sistema no se comporta de manera estable entre días para los cambios de aire por hora en el área de manufactura.

CAMBIOS DE AIRE POR HORA AREA DE LLENADO					
TABLA 20					
TABLA DE ANADEVA					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	2	8.541	4.271	7.38	9.55
ERROR	3	1.736	0.579		

De la tabla 20 se puede deducir que el sistema se comporta de manera permanente entre días, para los cambios de aire por hora en el área de llenado.

8.4 Los siguientes resultados que se muestran en la tabla 21 se obtienen con la ecuación 23, que son los RETORNOS DE AIRE POR HORA y con la ecuación 24 se consigue el % de RETORNOS DE AIRE POR HORA, las cuales se describen en el anexo 2.

%					DE RETORNO DE AIRE	
TABLA 21						
MANUFACTURA			LLENADO			
1	144.853	98.482	28.936	29.814		
DIA 2	63.772	50.706	28.609	30.358		
3	84.651	80.723	29.870	34.192		

El cálculo del promedio aritmético del % de retornos de aire se realiza con la ecuación 1, así como el promedio de \bar{Y} y de la amplitud (ecuaciones 3 y 4); de los promedios globales de \bar{Y} y de la \bar{a} con las ecuaciones 4 y 5. Y los límites de control, para los valores individuales con las ecuaciones 6 y 7, y para el valor de la amplitud con las ecuaciones 10 y 11.

Obteniendo los límites de control contenidos en la tabla 23.

TABLA 22				
PA RA ME TRO	RETORNOS DE AIRE POR HORA LIMIES DE CONTROL			
	MANUFACTURA		LLENADO	
	LSC	LIC	LSC	LIC
RAhr	143.525	30.87	36.475	24.119
\bar{Y}	126.904	47.49	34.652	25.942
a	68.998	0	7.568	0

RAhr = Valores individuales de los retornos de aire por hora
 \bar{Y} = valores promedios de los RAhr, a = amplitd.

El comportamiento de cada una de las áreas se pueden ver en las gráficas 19, 20 y 21 para el área de manufactura del anexo 3; 22, 23, y 24 para el para el área de llenado del mismo anexo. Las gráficas muestran que la tendencia (\bar{X} y \bar{Y}), de las dos áreas están fuera de control, mientras que para el caso de la homogeneidad (a) las áreas están bajo control.

Prosiguiendo con el análisis de la varianza con el modelo lineal para la consistencia del sistema. Ecuación 19 del anexo 2 y tabulando los valores como se muestran en las tablas 23 y 24.

% DE RETORNO DE AIRE AREA DE MANUFACTURA		
TABLA 23		
DIA (i)		
1	2	3
144.853	63.772	84.651
98.482	50.706	80.723

% DE RETORNO DE AIRE AREA DE LLENADO		
TABLA 24		
DIA (i)		
1	2	3
28.936	28.609	29.870
29.814	30.358	34.192

Construyendo la tabla del análisis de la varianza según la tabla II del anexo 2. Al sustituir los resultados y al reducir se generan las tablas 25 y 26.

RETORNOS DE AIRE POR HORA AREA DE MANUFACTURA					
TABLA 25					
TABLA DE ANADEVA					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	2	4212.035	2106.017	5.41	9.55
ERROR	3	1168.185	389.395		

Para la tabla 25 se puede decir que el sistema se comporta de manera consistente entre días para el %RA en el área de manufactura.

% DE RETORNOS DE AIRE AREA DE LLENADO					
TABLA 26					
TABLA DE ANADEVA					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	2	9.034	4.517	1.20	9.55
ERROR	3	11.527	3.752		

De la tabla 26 se puede decir que el sistema se comporta de manera consistente entre días, para el %RA en el área de llenado.

8.5 Los resultados de la PRESION DIFERENCIAL se muestran en la tabla 27.

DETERMINACION:	
PRESION DIFERENCIAL	
TABLA 27	
DIA 1:140294	CONDICIONES: PUERTAS CERRADAS
AREAS	PRESION DIFERENCIAL (mm agua)
<u>A</u>	<u>0.025</u>
<u>B</u>	<u>0.03</u>
<u>C</u>	<u>0.05</u>
CONDICIONES: En C la puerta abierta y en las demás áreas cerradas.	
AREAS	PRESION DIFERENCIAL (mm agua)
<u>A</u>	<u>0.0</u>
<u>B</u>	<u>0.01</u>
<u>C</u>	<u> </u>
CONDICIONES: En A la puerta abierta y las demás cerradas.	
AREAS	PRESION DIFERENCIAL (mm agua)
<u>A</u>	<u> </u>
<u>B</u>	<u>0.0</u>
<u>C</u>	<u>0.07</u>
CONDICIONES: En B la puerta abierta y las demás cerradas.	
AREAS	PRESION DIFERENCIAL (mm agua)
<u>A</u>	<u>0.0</u>
<u>B</u>	<u> </u>
<u>C</u>	<u>0.06</u>
DIA 2:170294	CONDICIONES: PUERTAS CERRADAS
AREAS	PRESION DIFERENCIAL (mm agua)
<u>A</u>	<u>0.2</u>
<u>B</u>	<u>0.29</u>
<u>C</u>	<u>0.5</u>

DETERMINACION:

PRESION DIFERENCIAL

TABLA 27 CONTINUACION

CONDICIONES: En C la puerta abierta y en las demás áreas cerradas.

AREAS	PRESION DIFERENCIAL (mm agua)
<u>A</u>	<u>0.0</u>
<u>B</u>	<u>0.0</u>
<u>C</u>	<u> </u>

CONDICIONES: En A la puerta abierta y las demás cerradas.

AREAS	PRESION DIFERENCIAL (mm agua)
<u>A</u>	<u> </u>
<u>B</u>	<u>0.2</u>
<u>C</u>	<u>0.7</u>

CONDICIONES: En B la puerta abierta y las demás cerradas.

AREAS	PRESION DIFERENCIAL (mm agua)
<u>A</u>	<u>0.09</u>
<u>B</u>	<u> </u>
<u>C</u>	<u>0.6</u>

DIA 3:210294

CONDICIONES: PUERTAS CERRADAS

AREAS	PRESION DIFERENCIAL (mm agua)
<u>A</u>	<u>0.25</u>
<u>B</u>	<u>0.3</u>
<u>C</u>	<u>0.5</u>

CONDICIONES: En C la puerta abierta y en las demás áreas cerradas.

AREAS	PRESION DIFERENCIAL (mm agua)
<u>A</u>	<u>0.0</u>
<u>B</u>	<u>0.0</u>
<u>C</u>	<u> </u>

DETERMINACION: PRESION DIFERENCIAL	
TABLA 27 CONTINUACION	
DIA 3:210294	
CONDICIONES: En A la puerta abierta y las demás cerradas.	
AREAS	PRESION DIFERENCIAL (mm agua)
<u>A</u>	<u> </u>
<u>B</u>	<u>0.2</u>
<u>C</u>	<u>0.7</u>
CONDICIONES: En B la puerta abierta y las demás cerradas.	
AREAS	PRESION DIFERENCIAL (mm agua)
<u>A</u>	<u>0.1</u>
<u>B</u>	<u> </u>
<u>C</u>	<u>0.6</u>

Los sitios de medición de la presión diferencial entre las distintas áreas, se efectuaron según el código siguiente:

- A = Autoclave vs Manufactura.
- B = Manufactura vs Llenado.
- C = Llenado vs Pasillo.

Las mediciones se efectuaron bajo las condiciones indicadas en la tabla 28. Para cada condición se determinó el valor mínimo (*min*) y se calculó el promedio aritmético (\bar{y}), la desviación estándar (*s*) y el coeficiente de variación (*cv*), con las ecuaciones 25, 26 y 27 del anexo 2.

PRESION DIFERENCIAL CONDICIONES DE MEDICION				
TABLA 28				
Puerta	CONDICION			
	1	2	3	4
Pa	cerrada	abierta	cerrada	cerrada
Pb	cerrada	cerrada	abierta	cerrada
Pc	cerrada	cerrada	cerrada	abierta

Para la condición de medición 1, se obtienen los resultados; que se muestran en la tabla 29. En todos los casos, la presión diferencial mínima, es no menor de 0.01 pulgadas de agua.

PRESION DIFERENCIAL CONDICION 1				
TABLA 29				
MINIMO, PROMEDIO ARITMETICO, DESVIACION ESTANDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DE LAS DISTINTAS CONDICIONES DE MEDICION				
Sitios de Medición	<i>min</i>	\bar{y}	<i>s</i>	<i>cv</i>
	A	0.025	0.158	0.118
B	0.03	0.207	0.153	74.07
C	0.050	0.35	0.260	74.23

En la condición de medición 2, se obtienen los resultados; que se muestran en la tabla 30, la presión diferencial mínima reportada es de cero, resultado que no indica una posible contaminación del área de manufactura, aunque sería conveniente, que durante la fabricación del producto se evite que se presente esta condición.

PRESION DIFERENCIAL CONDICION 2				
TABLA 30				
MINIMO, PROMEDIO ARITMETICO, DESVIACION ESTANDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DE LAS DISTINTAS CONDICIONES DE MEDICION				

Sitios de Medición	<i>min</i>	\bar{y}	<i>s</i>	<i>cv</i>
B	0	0.1333	0.115	86.683
C	0.07	0.49	0.364	74.231

Así en la condición de medición 3, se obtienen los valores que se muestran en la tabla 31. El valor mínimo de la presión diferencial entre el área de manufactura vs llenado es cero; resultado que no indica una posible contaminación ni del área de manufactura ni de llenado aunque sería conveniente que durante la fabricación y/o llenado del producto no se presente esta condición.

PRESION DIFERENCIAL CONDICION 3				
TABLA 31				
MINIMO, PROMEDIO ARITMETICO, DESVIACION ESTANDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DE LAS DISTINTAS CONDICIONES DE MEDICION				

Sitios de Medición	<i>min</i>	\bar{y}	<i>s</i>	<i>cv</i>
A	0	0.063	0.055	86.96
C	0.06	0.42	0.312	74.23

Para la condición de medición 4, los resultados contenidos en la tabla 32. El valor mínimo de la presión diferencial autoclave vs manufactura es de cero; resultado que no indica una posible contaminación de esta última, aunque sería conveniente evitar esta condición durante la fabricación de cremas y emulsiones.

PRESION DIFERENCIAL CONDICION 4

TABLA 32

MINIMO, PROMEDIO ARITMETICO, DESVIACION ESTANDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DE LAS DISTINTAS CONDICIONES DE MEDICION

Sitios de Medición	<i>min</i>	\bar{y}	<i>s</i>	<i>cv</i>
A	0	0	0	np
B	0.01	0.0033	0.0577	173.20

np = no procede

8.6 Los resultados obtenidos monitoreando las áreas de manufactura y llenado por sitio de exposición se muestran en la tabla 33, la cual contiene tanto valores para bacterias como para hongos.

DETERMINACION: BIOCARGA VIABLE DE BACTERIAS Y HONGOS			
TABLA 33			
AREA DE MANUFACTURA Y LLENADO			
SITIO	DIA 1	UFC/BACT	UFC/HONG
1	180294	16	7
2		27	11
3		30	11
4		30	22
5		18	6
6		16	8
7		25	15
8		24	13
1	240294	17	8
2		36	14
3		22	18
4		44	26
5		35	16
6		28	10
7		33	18
8		40	16
1	280294	12	4
2		20	10
3		8	8
4		16	23
5		15	4
6		21	6
7		20	16
8		18	22

El análisis de los resultados consiste en realizar una transformación a las unidades formadoras de colonias (UFC) tanto para bacterias como para hongos (variables discretas) a variables continuas mediante la transformación raíz cuadrada. Esto es mediante la ecuación 22 del anexo 2. Al sustituir los resultados para el caso de bacterias para ambas áreas, se genera la tabla 34.

TABLA 34		
UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA PARA BACTERIAS PROMEDIO ARITMETICO (\bar{Y}) POR AREA		
DIA	MANUFACTURA \bar{Y}	LLENADO \bar{Y}
1	4.5907	5.0879
2	5.8622	5.4098
3	4.3507	3.7602

Al sustituir los resultados para el caso de hongos para ambas áreas, se genera la tabla 35.

TABLA 35		
UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA PARA HONGOS PROMEDIO ARITMETICO (\bar{Y}) POR AREA		
DIA	MANUFACTURA \bar{Y}	LLENADO \bar{Y}
1	3.5661	3.2691
2	4.0431	3.9164
3	3.2812	3.3691

Determinar la amplitud (a) de los diferentes días de exposición tanto para bacterias como para hongos de las dos áreas utilizando la ecuación 3 del anexo 2. También el promedio aritmético de \bar{Y} (\bar{Y}) y el promedio de la amplitud (\bar{a}); así como los límites de control para los valores de Y , \bar{Y} y de a , con las ecuaciones 6, 7, 8, 9, 10 y 11 del anexo 2.

En la tabla 36 se reportan los límites de control calculados para cada parámetro de bacterias en el área respectiva.

TABLA 36				
PA RA ME TRO	UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA PARA BACTERIAS LIMITES DE CONTROL			
	MANUFACTURA		LLENADO	
	LSC	LIC	LSC	LIC
Y	7.4531	2.0521	6.2521	3.6169
\bar{Y}	6.1038	3.4014	5.5938	4.2753
a	2.2296	0	2.0627	0

Y = valores individuales de la biocarga viable, \bar{Y} = valores promedios de Y, a = amplitud.

Al retransformar la variable y al redondear al entero apropiado, se reporta la tabla 37, los límites de control de las UFC para bacterias tanto promedio (\bar{Y}') como individuales (Y') en ambas áreas.

TABLA 37				
PA RA ME TRO	UFC PARA BACTERIAS LIMITES DE CONTROL			
	MANUFACTURA		LLENADO	
	LSC	LIC	LSC	LIC
Y'	56	5	40	14
\bar{Y}'	38	12	32	19

Y' = Valores individuales, \bar{Y}' = valores promedios.

En la tabla 38 se reportan los límites de control calculados para cada parámetro de hongos en el área respectiva.

PARÁMETRO	UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA PARA HONGOS LÍMITES DE CONTROL			
	MANUFACTURA		LLENADO	
	LSC	LIC	LSC	LIC
Y	7.0121	0.2482	5.9807	1.0557
\bar{Y}	5.3223	1.9380	4.7503	2.2861
a	5.2969	0	3.8569	0

Y = valores individuales de la biocarga visible, \bar{Y} = valores promedios de Y, a = amplitud.

Al retransformar la variable y al redondear al entero apropiado, se reporta la tabla 39, los límites de control de las UFC para hongos tanto promedio (\bar{Y}') como individuales (Y') en ambas áreas.

PARÁMETRO	UFC PARA HONGOS LÍMITES DE CONTROL			
	MANUFACTURA		LLENADO	
	LSC	LIC	LSC	LIC
Y'	50	0	37	2
\bar{Y}'	29	5	23	6

Y' = Valores individuales, \bar{Y}' = valores promedios.

El comportamiento gráfico de la transformación raíz cuadrada de las ufc para (Y, \bar{Y} y a) para bacterias en el área de manufactura se pueden ver las gráficas 25, 26 y 27 del anexo 3. La tendencia (Y y \bar{Y}) y la homogeneidad (a), indican un estado bajo control.

El comportamiento gráfico de la transformación raíz cuadrada de las ufc para (Y , \bar{Y} y a) para hongos en el área de manufactura se pueden ver en las gráficas 28, 29 y 30 del anexo 3. Tanto la tendencia (Y y \bar{Y}), como la homogeneidad (a) indican un estado bajo control.

El comportamiento gráfico de la transformación raíz cuadrada de las ufc para (Y , \bar{Y} y a) para bacterias en el área de llenado de cremas y emulsiones se puede ver en las gráficas 31, 32 y 33 del anexo 3. La homogeneidad (a) indican un estado bajo control, pero no así la tendencia, que muestra un estado fuera de control.

El comportamiento gráfico de la transformación raíz cuadrada de las ufc para (Y , \bar{Y} y a) para hongos en el área de llenado se pueden observar en las gráficas 34, 35 y 36 del anexo 3. Tanto la tendencia (Y y \bar{Y}), como la homogeneidad (a) indican un estado bajo control.

Procediendo a construir la tabla de análisis de la varianza según fórmulas indicadas en la tabla 19 del anexo 2. Al sustituir los resultados se generan las tablas 40 y 41 para el área de manufactura, 42 y 43 para el área de llenado.

UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA BACTERIAS AREA DE MANUFACTURA					
TABLA 40					
TABLA DE ANADEVA					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	2	6.1167	3.0583	4.03	4.26
ERROR	9	6.8367	0.7596		

De la tabla 40, se puede decir que el sistema se comporta de manera consistente entre días, para las UFC en bacterias en el área

manufactura.

UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA HONGOS AREA DE MANUFACTURA					
TABLA 41					
TABLA DE ANADEVA					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	2	6.1167	3.0583	4.03	4.26
ERROR	9	6.8367	0.7596		

De la tabla 41 se deduce que el sistema se comporta de manera consistente entre dias, para las UFC hongos en el área de manufactura.

UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA BACTERIAS AREA DE LLENADO					
TABLA 42					
TABLA DE ANADEVA					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	2	5.2785	2.6392	15.52	4.26
ERROR	9	1.5305	0.1701		

De la tabla 42, se puede observar que el sistema no se comporta de manera estable entre dias, para las UFC bacterias en el área de llenado.

UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA HONGOS AREA DE LLENADO					
TABLA 43					
TABLA DE ANADEVA					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	2	0.9715	0.4857	0.67	4.26
ERROR	9	6.4981	0.7220		

De la tabla 43, se estima que el sistema se comporta de manera consistente entre días, para las UFC hongos en el área de llenado.

8.7 Los resultados obtenidos en el monitoreo por rejillas se muestran en la tabla 44.

DETERMINACION: BIOCARGA VIABLE DE BACTERIAS Y HONGOS POR REJILLA				
TABLA 44				
AREA	FECHA	PLACA	UFC/BACT	UFC/HON
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES	180294	1	3	4
		2	6	4
		3	5	3
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES	180294 REJILLA 1	1	12	3
		2	18	4
		3	13	7
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES	180294 REJILLA 2	1	21	6
		2	12	4
		3	12	1
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES	240294	1	10	3
		2	16	2
		3	20	4
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES	240294 REJILLA 1	1	35	12
		2	30	10
		3	32	14
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES	240294 REJILLA 2	1	22	8
		2	19	10
		3	28	8
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES	280294	1	11	5
		2	13	8
		3	5	7
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES	280294 REJILLA 1	1	13	17
		2	9	10
		3	37	9
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES	280294 REJILLA 2	1	5	8
		2	6	9
		3	8	8

Se determinó la BIOCARGA VIABLE DE BACTERIAS Y HONGOS POR REJILLAS DE INYECCION instaladas en las áreas de manufactura y llenado de cremas y emulsiones con la ecuación 27 del anexo 2.

Al sustituir la información para bacterias y hongos del área de manufactura, se generan las tablas 45 y 46.

**BIOCARGA CUANTITATIVA DE BACTERIAS POR REJILLA
AREA DE MANUFACTURA**

TABLA 45

DIA		
1	2	3
0.1250	0.3481	0.4046
0.2500	0.5570	0.4781
0.2084	0.6762	0.1839

**BIOCARGA CUANTITATIVA DE HONGOS POR REJILLA
AREA DE MANUFACTURA**

TABLA 46

DIA		
1	2	3
0.1667	0.1044	0.1839
0.1667	0.0696	0.2942
0.1250	0.1392	0.2574

Al sustituir y al reducir la información para bacterias y para hongos del área de llenado de cremas y emulsiones, de la rejilla 1, se generan las tablas 47 y 48.

**BIOCARGA CUANTITATIVA DE BACTERIAS POR REJILLA
REJILLA 1 AREA DE LLENADO**

TABLA 47

DIA		
1	2	3
0.4653	1.1064	0.4162
0.6980	0.9484	0.2882
0.5041	1.0116	1.1847

**BIOCARGA CUANTITATIVA DE HONGOS POR REJILLA
REJILLA 1 AREA DE LLENADO**

TABLA 48

DIA		
1	2	3
0.1163	0.3794	0.5443
0.1551	0.3161	0.3202
0.2715	0.4426	0.2882

Al suplir la información para bacterias como para hongos del área de llenado, en la rejilla 2, se generan las tablas 49 y 50.

**BIOCARGA CUANTITATIVA DE BACTERIAS POR REJILLA
REJILLA 2 AREA DE LLENADO**

TABLA 49

DIA		
1	2	3
0.7336	0.8284	0.1871
0.4192	0.7155	0.2245
0.4192	1.0544	0.2994

TABLA 50

**BIOCARGA CUANTITATIVA DE HONGOS POR REJILLA
REJILLA 2 AREA DE LLENADO**

DIA		
1	2	3
0.2096	0.3013	0.2994
0.1397	0.3766	0.3368
0.0349	0.3013	0.2994

Determinar el promedio aritmético de Y como de la amplitud con

las ecuaciones 2 y 3 así como el promedio global de \bar{Y} y de la \bar{a} (las ecuaciones 4 y 5), de los diferentes días tanto para bacterias como para hongos anexo 2.

Prosiguiendo con el cálculo de los límites de control con las ecuaciones 6 y 7 (valores individuales), 8 y 9 (valores promedio), 10 y 11 (valor de la amplitud). Del anexo 2.

En la tabla 51 se reportan los límites de control para cada parámetro para el caso del área de manufactura.

PA RA ME TRO	BIOCARGA CUANTITATIVA DEL AREA DE MANUFACTURA LIMITES DE CONTROL			
	BACTERIAS		HONGOS	
	LSC	LIC	LSC	LIC
Y	0.8145	0	0.2984	0.0366
\bar{Y}	0.6229	0.0996	0.2430	0.0919
a	0.6586	0	0.1902	0

Y = Valores individuales de la biocarga cuantitativa, \bar{Y} = valores promedio de Y, a = amplitud.

En la tabla 52 se reportan los límites de control para cada parámetro para el caso del área de llenado, rejilla 1.

PA RA ME TRO	BIOCARGA CUANTITATIVA DEL AREA DE LLENADO REJILLA 1 LIMITES DE CONTROL			
	BACTERIAS		HONGOS	
	LSC	LIC	LSC	LIC
Y	1.4962	0	0.6325	0
\bar{Y}	1.1748	0.2969	0.4982	0.1315
a	1.1049	0	0.4615	0

Y = Valores individuales de la biocarga cuantitativa, \bar{Y} = valores promedio de Y, a = amplitud.

En la tabla 53 se reportan los límites de control para cada parámetro para el caso del área de llenado, rejilla 2.

TABLA 53				
PA RA ME TRO	BIOCARGA CUANTITATIVA DEL AREA DE LLENADO REJILLA 2 LIMITES DE CONTROL			
	BACTERIAS		HONGOS	
	LSC	LIC	LSC	LIC
Y	0.9946	0.0902	0.4252	0.0857
\bar{Y}	0.8034	0.2813	0.3534	0.1574
a	0.6571	0	0.2467	0

Y = Valores individuales de la biocarga cuantitativa, \bar{Y} = valores promedio de Y, a = amplitud.

El comportamiento de estos valores se pueden ver en las gráficas 37, 38 y 39 del anexo 3, para el área de manufactura. El comportamiento con respecto a la tendencia (Y y \bar{Y}) y la homogeneidad (a), indican un estado bajo control. Las gráficas 40, 41 y 42 del mismo anexo, para hongos de esta misma área indican que la tendencia (Y) y la homogeneidad (a) están en un estado bajo control. De las gráficas 43, 44 y 45 del anexo 3, para bacterias en el área de llenado, rejilla 1, la tendencia (Y y \bar{Y}) y la homogeneidad (a) indican un estado bajo control. Con respecto a las gráficas 46, 47 y 48 del mismo anexo, para hongos rejilla 1, en el área de llenado, la tendencia de (Y y \bar{Y}) y la homogeneidad (a) indican un estado bajo control. Así las gráficas 49, 50 y 51 para bacterias del mismo anexo en el área de llenado el comportamiento que muestran son que la tendencia (Y y \bar{Y}) indica un estado fuera de control, la homogeneidad (a), indica un estado bajo control. Por último las gráficas 52, 53 y 54 para hongos en el área de llenado, rejilla 2. La tendencia (Y y \bar{Y}) indica un estado fuera de control; aunque no es crítico, debido a que los puntos fuera de control son inferiores al límite inferior de control. Para el caso de la homogeneidad (a) esta indica un estado bajo control.

Prosiguiendo con el análisis de la varianza con el modelo lineal

para la precisión del sistema. Con la ecuación 19 descrita en el anexo 2.

Al sustituir los resultados se genera la tabla 54 para bacterias en el área de manufactura, 55 para hongos de esta misma.

BIOCARGA CUANTITATIVA BACTERIAS DEL AREA DE MANUFACTURA TABLA DE ANADEVA					
TABLA 54					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	2	0.1728	0.0864	4.46	5.14
ERROR	6	0.1164	0.0194		

De la tabla 54 se puede observar que el sistema se comporta de manera estable entre días, para la biocarga cuantitativa de bacterias para el área de manufactura.

BIOCARGA CUANTITATIVA HONGOS DEL AREA DE MANUFACTURA TABLA DE ANADEVA					
TABLA 55					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	2	0.0307	0.0153	9.31	5.14
ERROR	6	0.0099	0.0016		

De la tabla 55 se puede deducir que el sistema no se comporta de manera consistente entre días, para la biocarga cuantitativa de hongos en el área de manufactura.

Los resultados de las tablas 56 y 58 para bacterias del área de llenado rejilla 1 y 2 respectivamente, 57 y 59 para hongos del área de llenado rejilla 1 y 2 respectivamente.

BIOCARGA CUANTITATIVA BACTERIAS DEL AREA DE LLENADO REJILLA 1 TABLA DE ANADEVA					
TABLA 56					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	2	0.3769	0.1885	2.20	5.14
ERROR	6	0.5139	0.0857		

De acuerdo a la tabla 56 se puede decir que el sistema se comporta de manera consistente entre días, para la biocarga cuantitativa en bacterias en el área de llenado, rejilla 1.

BIOCARGA CUANTITATIVA HONGOS DEL AREA DE LLENADO REJILLA 1 TABLA DE ANADEVA					
TABLA 57					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	2	0.0807	0.0403	4.04	5.14
ERROR	6	0.0600	0.0100		

De la tabla 57 se puede decir, que el sistema se comporta de manera estable entre días, para la biocarga cuantitativa en hongos en el área de llenado, rejilla 1.

**BIOCARGA CUANTITATIVA BACTERIAS DEL AREA DE LLENADO REJILLA 2
TABLA DE ANADEVA**

TABLA 58

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F_{CAL}	F_{CRIT}
DIA	2	0.3769	0.1885	2.20	5.14
ERROR	6	0.5139	0.0857		

Analizando la tabla 58, se puede observar que el sistema se comporta de manera consistente entre días para la biocarga cuantitativa de bacterias en el área de llenado, rejilla 2.

**BIOCARGA CUANTITATIVA HONGOS DEL AREA DE LLENADO REJILLA 2
TABLA DE ANADEVA**

TABLA 59

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F_{CAL}	F_{CRIT}
DIA	2	0.0807	0.0403	2.04	5.14
ERROR	6	0.0600	0.0100		

De la tabla 59, el sistema es estable entre días para la biocarga cuantitativa de hongos en el área de llenado, rejilla 2.

9.0 CONCLUSIONES.

9.1 VELOCIDAD DE INYECCION

De acuerdo a los resultados obtenidos tanto del área de manufactura como de llenado, cumplen por día con los límites. Por otra parte, el sistema se comporta de manera consistente entre horas para ambas áreas; pero no entre días para el área de manufactura.

9.2 VELOCIDAD DE CAPTURA POR REJILLA

Tanto en el área de manufactura como en el área de llenado cumplen por día con las especificaciones de control. Por lo cual, el sistema es estable entre días pero no entre horas.

9.3 CAMBIOS DE AIRE POR HORA

Para las áreas de manufactura y llenado, los cambios de aire por hora cumplen con los límites. Por lo tanto, el sistema se comporta de manera consistente entre días.

9.4 % DE RETORNO DE AIRE

El % de retornos de aire por hora cumplen con las especificaciones establecidas tanto en el área de manufactura como en la de llenado. Entonces el sistema se comporta de manera estable entre días.

9.5 PRESION DIFERENCIAL

En condiciones normales, la presión diferencial cumple con los límites. Bajo otras condiciones de medición, el peor resultado de presión diferencial es de 0. Este resultado no causa ningún problema entre las áreas.

9.6 BIOCARGA VIABLE DE BACTERIAS Y HONGOS POR AREA

En las dos áreas, de manufactura y llenado el promedio de la biocarga viable por día cumple con los límites, tanto en bacterias como para hongos. Para el área de manufactura el sistema se comporta de manera consistente para bacterias y en hongos; mientras que en el área de llenado el sistema no es consistente para hongos.

9.7 BIOCARGA VIABLE DE BACTERIAS Y HONGOS EN REJILLAS DE INYECCION

Para el área de manufactura el promedio de la biocarga viable tanto para bacterias como para hongos cumplen con las especificaciones de control. Por lo tanto el sistema se comporta de manera estable entre días.

En el área de llenado el promedio de la biocarga viable de bacterias como de hongos cumplen con los límites; la homogeneidad (α) y tendencia (Y y \bar{Y}) se encuentran bajo control estadístico. Por lo cual, el sistema se comporta de manera consistente entre días para la rejilla 1.

Con lo que respecta a la rejilla 2 del área de llenado, el promedio de la biocarga viable de bacterias y de hongos cumplen con los límites. La homogeneidad se encuentra bajo control estadístico más no así la tendencia. Aunque no es crítico ya que los puntos fuera de control son inferiores al límite inferior. Por lo tanto, el sistema no se comporta de manera consistente entre días ni para bacterias ni para hongos.

Concluyendose con respecto al cumplimiento de las especificaciones de control, que el sistema genera aire de manera confiable.

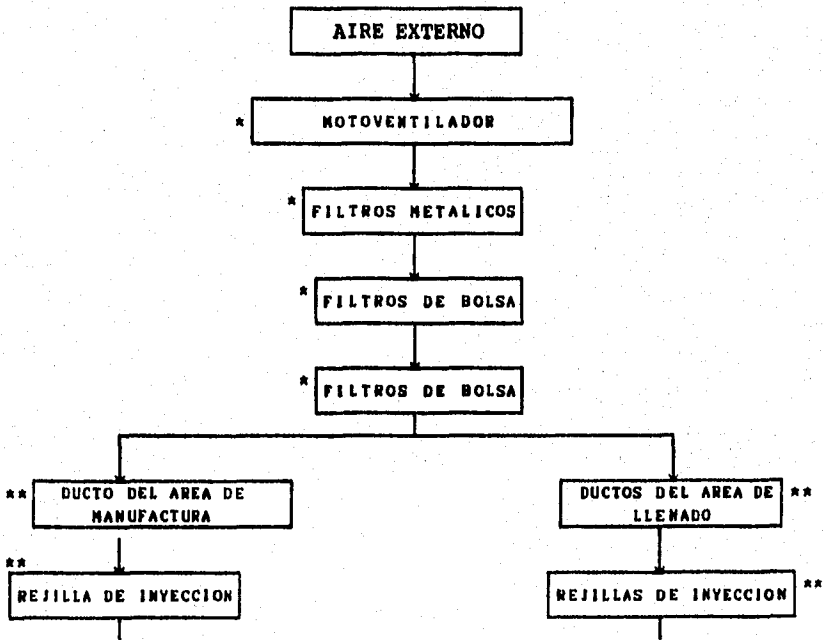
10.0 ANEXO I

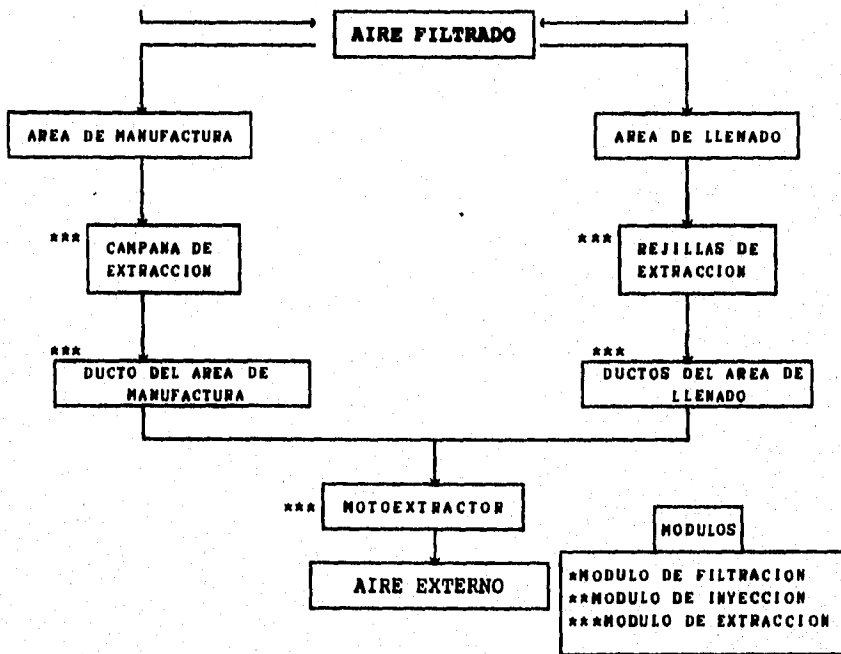
DESCRIPCION DE LA UNIDAD MANEJADORA DE AIRE

1. DESCRIPCION DE LA UNIDAD MANEJADORA DE AIRE

El sistema está constituido por 3 Módulos. El primer módulo o Módulo de Filtración, consiste de un banco de filtros para alojar a los filtros metálicos lavables y filtros de aire tipo de bolsa para retener partículas mayores a 10μ . Cuenta con un motoventilador que extrae aire ambiental hacia el banco de filtros, para generar aire filtrado. El segundo módulo o Módulo de Inyección, consiste en ductería de lámina galvanizada traslapada que conduce y suministra el aire filtrado mediante rejillas de doble deflexión a las áreas de manufactura y llenado de cremas y emulsiones. El tercer módulo o Módulo de Extracción consiste en un motoextractor que captura el aire de cada área a través de rejillas de hojas fijas en el área de llenado y por una campana de ranura en el área de manufactura, para ser conducido por ductería hacia el exterior.

1.1 DISEÑO





2. MODULO DE FILTRACION INICIAL

2.1. ESPECIFICACIONES DEL SISTEMA

2.1.1 DIAGRAMA

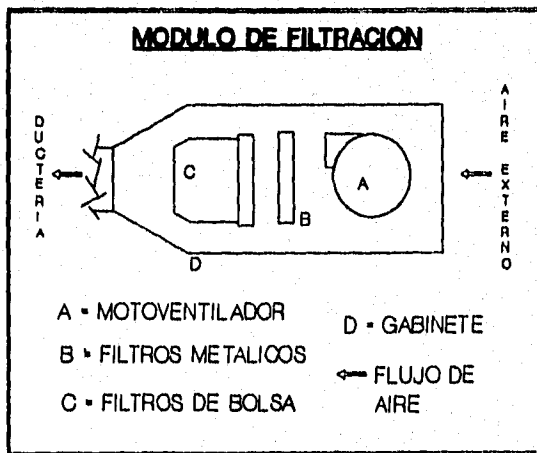


DIAGRAMA 2.1.1. Módulo de filtración.

2.2 COMPONENTES

2.2.1 NOMBRE: Gabinete de la Unidad Manejadora de Aire.

ESPECIFICACIONES: Gabinete de lámina galvanizada calibre 18.

LOCALIZACION: Primer nivel en una estructura arriba del área de acondicionamiento y a un lado del cuarto de máquina Leofilizador

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

2.2.2 NOMBRE: Motoventilador.

ESPECIFICACIONES: Ventilador centrifugo tipo Vent-Set modelo VS, Marca VISSA. Clase 1. Gira a 1875 rpm. No. de Serie 91917, acoplado a un motor eléctrico de 2 Hp, Marca ABB, de 250 volts.

LOCALIZACION: Dentro del gabinete de la unidad manejadora de aire, antes del filtros metálicos y los filtros de bolsa.

FUNCION: Desarrollar el trabajo mecánico en el suministro de aire.

2.2.3 NOMBRE: Filtros Metálicos.

ESPECIFICACIONES: Filtro metálico tipo VAMSAMET de 24 x 24 x 2 pulgadas. Es una unidad filtrante lavable, es fabricada en marco de lámina galvanizada con un adecuado refuerzo y como media filtrante varias capas de malla metálica tipo mosquitero. La eficiencia filtro es de 50%.

LOCALIZACION: Dentro del gabinete de la unidad manejadora de aire, antes de los filtros base.

FUNCION: Retener partículas grandes del aire atmosférico y como prefiltro de los filtros de bolsa.

2.2.4 NOMBRE: Filtros de Bolsa de Baja Eficiencia.

ESPECIFICACIONES: Filtro Tipo VAMSA CAP de 29 x 29 x 9 pulgadas,

fabricado con una media filtrante lavable o desechable de eficiencia del 30 a 35%, fabricados con fibra sintética de propiedades no higroscópicas, que retiene partículas mayores a 10μ . El filtro contenido en un retén, marco y malla.

LOCALIZACION: Dentro del gabinete de la unidad manejadora de aire, después de los filtros metálicos y antes del ducto de conducción.

FUNCION: Retener el aire, partículas de 10μ en adelante.

3 MODULO DE INYECCION

3.1 ESPECIFICACIONES DEL SISTEMA

3.1.1 DIAGRAMA

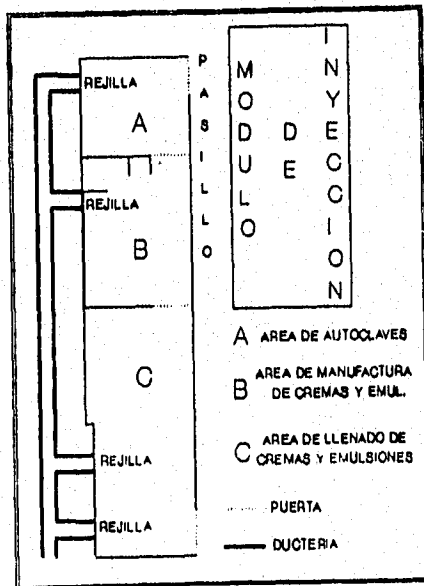


DIAGRAMA 3.1.1. Módulo de Inyección.

3.2 COMPONENTES

3.2.1 NOMBRE: Ducteria.

ESPECIFICACIONES: Ductos de lámina galvanizada.

LOCALIZACION: Parten de la unidad manejadora de aire, localizada en una estructura de soporte del primer nivel, en el techo del área de acondicionamiento (planta baja), siguiendo la pared externa del área de revisado, montacargas, vestíbulo (segundo nivel) y sobre el piso del pasillo externo de las áreas de marcado, de máquina marcadora de papel y pruebas de bioterio (segundo nivel), bajando por la pared externa de las áreas del primer nivel (cámara fría de almacenamiento de plasma, cámara fría de purificación, cámara fría de centrifugación y área de diálisis), hacia la planta baja de las áreas respectivas (manufactura y llenado de cremas y emulsiones).

FUNCION: Conducir el aire filtrado.

NOMBRE: Rejillas de Inyección.

ESPECIFICACIONES: Rejillas de tipo doble deflexión de 16 x 8 pulgadas, de 32 x 12 pulgadas y de 14 x 8 pulgadas de lámina en acabado esmaltado.

LOCALIZACION: -1 rejilla de 32 x 12 pulgadas en la pared del área de manufactura de cremas y emulsiones.

-2 rejillas de inyección de 16 X 8 pulgadas en la pared del área de llenado de cremas y emulsiones.

FUNCION: Inyección de aire a las áreas respectivas.

4 MODULO DE EXTRACCION

4.1 ESPECIFICACIONES DEL SISTEMA

4.1.1 DIAGRAMA

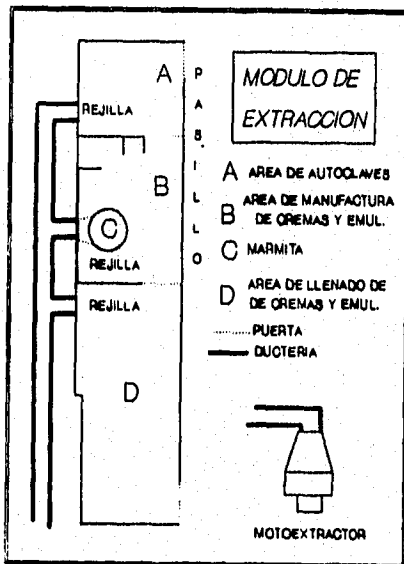


DIAGRAMA 4.1.1. Módulo de extracción.

4.2 NOMBRE: Rejillas de Extracción.

ESPECIFICACIONES: Rejillas de tipo hojas fijas de 18 x 8, de 24 x 12 y de ranura de 75 x 6 pulgadas de lámina en acabado esmaltado.

LOCALIZACION: 1 rejilla de 75 x 6 pulgadas en el área de manufactura y 1 rejilla de 24 x 12 pulgadas el área de llenado.

FUNCION: Captura del aire de las áreas respectivas.

4.3 NOMBRE: Ducteria.

ESPECIFICACIONES: Ductos de lámina galvanizada.

LOCALIZACION: Parten de cada rejilla de extracción del área respectiva subiendo por la pared externa de las áreas del primer nivel (área de diálisis, cámara fría de centrifugación, cámara fría de purificación y cámara fría de almacenamiento de plasma) hacia el piso del pasillo externo de las áreas pruebas de bioterio, máquina marcador de papel, y área de marcado, para dirigirse a la pared externa del vestíbulo, montacargas y área de revisado (segundo nivel) hasta acoplarse al gabinete del motoextractor en el primer nivel (techo del área de acondicionamiento).

FUNCION: Conducir el aire extraído.

4.4 NOMBRE: Motoextractor.

ESPECIFICACIONES: Modelo VS, Marca VISSA. Clase 1. Gira a 1470 rpm.
No. de Serie 914918 acoplado a motor eléctrico de 1 Hp, Marca ABB 220 volts.

LOCALIZACION: Dentro del gabinete del motoextractor.

FUNCION: Desarrollar el trabajo mecánico para extraer el aire.

4.5 NOMBRE: Gabinete del Motoextractor.

ESPECIFICACIONES: Gabinete de lámina galvanizada calibre 18.

LOCALIZACION: Primer nivel en una estructura arriba del área de acondicionamiento y a un lado del cuarto de máquina Leofilizador.

FUNCION: Contener al motoextractor.

11.0 ANEXO II
PROCEDIMIENTO DE LOS CALCULOS

11.0 PROCEDIMIENTO DE LOS CALCULOS

VELOCIDAD DE INYECCION

El análisis de los resultados para la velocidad de inyección por rejilla consiste en:

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

$$V_{IT} = \frac{\sum VI}{n} \quad (1)$$

Donde:

V_{IT} = Velocidad de inyección total (m/s).

$\sum VI$ = Sumatoria de las 9 (lecturas).

$n = 9$

El valor obtenido se multiplica por 3.281 que es el factor de conversión.

b) Describir el comportamiento analítico.

Determinar el promedio de \bar{Y} aritmético con la ecuación 2.

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

Donde:

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

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

$n = 4$.

Calcular la amplitud con la ecuación 3:

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

Determinar el promedio aritmético global tanto de \bar{Y} como el de la

amplitud ecuaciones 4 y 5.

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

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

Donde:

\bar{Y} = Promedio aritmético de \bar{Y} (promedio global).

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

\bar{a} = Amplitud promedio.

$\sum a$ = Sumatoria de las amplitudes.

$n = 3$.

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

Para los valores individuales (VI):

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

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

Donde: $E_2 = 1.457$

Para los valores promedio (\bar{Y}):

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

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

Donde: $A_2 = 0.729$

Para los valores de amplitud (a):

$$a \quad LSC = \bar{a} * D_4 \quad (10)$$

$$LIC = \bar{a} * D_3 \quad (11)$$

Donde: $D_4 = 2.282$

$D_3 = 0$

c) Analizar la consistencia del sistema.

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

$$Y_{ijk} = \mu + D_i + H_{j(i)} + E_k(ij) \quad (12)$$

Donde:

Y_{ijk} = Es la velocidad de inyección por rejilla (determinación).
 μ = Es la media general.

D_i = Efecto del día sobre la determinación.

$H_{j(i)}$ = Efecto de la hora sobre la determinación.

$E_k(ij)$ = Error de la determinación.

2. El análisis por área consiste en:

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

$Y_{1..} =$ _____	Y_{11}	Y_{12}
$Y_{2..} =$ _____	Y_{21}	Y_{22}
$Y_{3..} =$ _____	Y_{31}	Y_{32}
$Y_{...} =$ _____	$\sum \sum \sum Y_{ijk}^2 =$ _____	

b) Calcular la suma de cuadrados del día (SCd) con la ecuación 13:

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

Donde:

d = número de días, d = 3.

h = número de horas, h = 2.

r = número de mediciones, r = 2.

c) Calcular la suma de cuadrados por hora (Sch), mediante la ecuación 14:

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

d) Determinar la suma de cuadrados de error (Sce), con la ecuación 15:

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

e) Construir la tabla de análisis de la varianza (ANADEVA) según fórmulas indicadas en la tabla I.

TABLA I TABLA DE ANADEVA					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	GLd= d-1	SCd= (13)	MCd= $\frac{SCd}{GLd}$	Fd= $\frac{MCd}{MCh}$	F _{GLd, GLh; 0.95}
HORA	GLh(h-1)d	SCh= (14)	MCh= $\frac{SCh}{GLh}$	Fh= $\frac{MCh}{MCE}$	F _{GLh, GLe; 0.95}
ERROR	GLE=(r-1)dh	SCE= (15)	MCE= $\frac{SCE}{GLE}$		

Las inferencias se establecen con base a las siguientes reglas:

Si $F_d \geq F(gld, glh; 0.95)$	El sistema no es consistente entre días.
Si $F_d < F(gld, glh; 0.95)$	El sistema es consistente entre días.
Si $F_h \geq F(gld, glh; 0.95)$	El sistema no es consistente entre horas.
Si $F_h < F(gld, glh; 0.95)$	El sistema es consistente entre horas.

VELOCIDAD DE CAPTURA.

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

CAMBIOS DE AIRE POR HORA.

Se calculan considerando el número de rejillas de inyección de cada área (manufactura y llenado), así como sus dimensiones de estas (reportadas en metros). Los datos en metros se convierten en pulgadas y posteriormente a pies cuadrados. De los resultados de la velocidad de inyección por rejilla tablas 5 y 6 se obtiene el promedio aritmético (\bar{V}_r) en pies/segundo (ft/seg), para cada rejilla.

El volumen de aire inyectado se calcula con la ecuación 16. El producto se multiplica por 3600 para expresar el volumen de aire capturado en pies cúbicos/hora (ft^3/hr).

$$VAC = \bar{V}_r I * A_{r1} * 3600 \quad (16)$$

Donde:

V_{A1} = volumen de aire inyectado.

\bar{V}_r = velocidad promedio por rejilla de inyección (ft/seg).

A_{r1} = área de la rejilla de inyección (ft^2).

Si el área cuenta con más de una rejilla de inyección sumar el volumen de aire inyectado de estas. Los cambios de aire por hora se calculan con la ecuación 17.

$$CAhr = \frac{VAI}{VA} \quad (17)$$

Donde:

VAI = Volumen de aire inyectado.

CAhr = Cambios de aire por hora (ft³/hr).

VA = Volumen del área (ft³).

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

a) Describir el comportamiento analítico.

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

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

Donde:

$\sum Y$ = Suma de los cambios de aire por hora.

n = 2

Determinar la amplitud (a) por día de los valores de cada día con la ecuación 3.

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

Los límites de control para Y, \bar{Y} y a, se calculan con las ecuaciones 6, 7, 8, 9, 10 y 11.

Donde: $E_2 = 2.667$

$A_2 = 1.880$

$$D_4 = 3.267$$

$$D_3 = 0$$

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

$$Y_{ij} = \mu + D_i + ER_{j(i)} \quad (19)$$

Donde:

Y_{ij} = Son los cambios de aire por hora (determinación).

μ = Es la media general

D_i = Efecto del día sobre la determinación.

$ER_{j(i)}$ = Error de la determinación.

El análisis por área consiste en:

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

$$Y_{1..} = \underline{\hspace{2cm}}$$

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

$$Y_{3..} = \underline{\hspace{2cm}}$$

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

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

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

Donde:

d = número de días, d = 3.

r = número de mediciones, r = 2.

c) Determinar la suma de cuadrados de error (SCe), con la ecuación 21:

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

d) Construir la tabla de análisis de la varianza (ANADEVA) según fórmulas de la tabla II.

TABLA II TABLA DE ANADEVA					
FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CAL}	F _{CRIT}
DIA	GLd= d-1	SCd= (20)	MCd= $\frac{SCd}{GLd}$	Fd= $\frac{MCd}{MCE}$	F _{GLd, GLe; 0.95}
ERROR	GLE=(R-1) h	SCe= (21)	MCE= $\frac{SCe}{GLE}$		

Las inferencias se establecen con base a las siguientes reglas:

Si $F_d \geq F$
(gld, gle; 0.95)

El sistema no es consistente entre días.

Si $F_d < F$
(gld, gle; 0.95)

El sistema es consistente entre días.

Los RETORNOS DE AIRE POR HORA, se calcularon considerando el número de rejillas de inyección de cada área (manufactura y llenado), así como sus dimensiones de estas (reportadas en metros).

Con los resultados de la VELOCIDAD DE CAPTURA por rejilla se consulta el promedio aritmético de la velocidad de captura de pies/segundo (ft/seg).

El promedio aritmético (VIR) de la velocidad de captura se

multiplica por el área de la rejilla y por 3600 para expresar el volumen de aire capturado en pies cúbicos/hora (ft³/hr). Esto se realiza con la ecuación 22:

$$VAC = \bar{V}rE * Ar * 3600 \quad (22)$$

Donde:

VAC = Volumen de aire capturado (ft/seg).

$\bar{V}rE$ = Velocidad promedio por rejilla de extracción (ft³/hr).

Ar = Área de la rejilla (ft²).

Dividir el volumen de aire capturado entre el volumen del área para obtener los RETORNOS DE AIRE POR HORA con la ecuación 23.

$$RAhr = \frac{VAC}{VA} \quad (23)$$

Donde:

RAhr = Retorno de aire por hora.

VA = Volumen de área (ft³).

Al dividir el volumen de aire de retorno por hora respecto de los cambios de aire por hora de cada área (CAhr), se calcula el % de PORCIENTO DE RETORNO DE AIRE.

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

Los siguientes calculos se realizan como en cambios de aire por hora, con las mismas fórmulas y los mismos criterios.

El análisis de la PRESION DIFERENCIAL, consiste en determinar para cada condición el valor mínimo (min), el valor promedio aritmético (\bar{Y}), la desviación estándar (s) y el coeficiente de variación (cv), con las ecuaciones 25, 26 y 27.

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n} \quad (25)$$

$$s = \sqrt{\frac{n \sum y^2 - (\sum y)^2}{n(n-1)}} \quad (26)$$

$$cv = \frac{s}{\bar{y}} * 100 \quad (27)$$

El análisis de resultados de la BIOCARGA VIABLE DE BACTERIAS Y HONGOS POR SITIO consiste en:

a) Transformar las unidades formadoras de colonias (UFC) tanto de bacterias como de hongos (variables discretas), a variables continuas, mediante la transformación raíz cuadrada.

Las variables discretas se transforman a continuas mediante la ecuación 29.

$$Y = \sqrt{Y' + 0.5} \quad (29)$$

Donde:

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

Y = Transformación raíz cuadrada de Y'.

Determinar el promedio de Y y amplitud con las ecuaciones 2 y 3.

Donde:

n = número de sitios de exposición (n = 4 para ambos sitios de muestreo).

Calcular el promedio de \bar{Y} y de la amplitud con la ecuación 4 y 5.
Determinar los límites de control para los valores de Y , \bar{Y} y de \bar{a}
con las ecuaciones 6, 7, 8, 9, 10 y 11.

Donde:

$$A_2 = 1.023$$

$$E_2 = 1.772$$

$$D_4 = 2.575$$

$$D_3 = 0$$

NOTA: ESTOS VALORES SE OBTIENEN DE LA TABLA III DE ESTE ANEXO.

Retransformar con la ecuación 30 la variable y redondear al entero apropiado.

$$Y = Y' - 0.5$$

(30)

Realizar el análisis de la varianza para determinar la consistencia del sistema utilizando la ecuación 19 de este anexo.

Donde:

Y_{ij} = Son las UFC transformadas de hongos y/o bacterias (determinación).

μ = Es la media general.

D_i = Efecto del día sobre la determinación.

$Er_{j(i)}$ = Error de la determinación.

Construir la tabla de análisis de la varianza (ANADEVA) según fórmulas de la tabla II de este anexo.

Las inferencias se establecen con base a las siguientes reglas:

Si $F_d \geq F$
(gld, gle; 0.95)

El sistema no es consistente entre días.

Si $F_d < F$
(gld, gle; 0.95)

El sistema es consistente entre días.

Calcular la BIOCARGA VIABLE DE BACTERIAS Y HONGOS POR REJILLAS DE INYECCION instaladas en las áreas de manufactura y llenado de cremas y emulsiones, determinar el radio de la caja petri en pies (0.2788 ft), la velocidad promedio de inyección por rejilla de cada área en pies por segundo (ft/s). Calcular el volumen de aire muestreado (V) por la caja petri en pies cúbicos por minuto (ft³/min), mediante la siguiente ecuación:

$$V = 3.1416 * r^2 * vpi * 60 \quad (31)$$

Donde:

r = Radio de la caja petri en (ft).

vpi = Velocidad promedio de inyección de la rejilla en (ft/s).

Calcular la biocarga cuantitativa en ft³ con la ecuación 31.

$$bcm = \frac{ufc}{t * v} \quad (32)$$

Donde:

bcm = es la biocarga cuantitativa microbiana en ft³.

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

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

El análisis de los resultados consiste en:

a) Determinar el promedio aritmético (\bar{V}) con la ecuación 2.

Donde:

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

$\sum m$ = Sumatoria de las exposiciones.

n = 3

b) Calcular la amplitud con la ecuación 3.

c) Determinar el promedio de \bar{Y} y \bar{a} con las ecuaciones 4 y 5.

Donde:

\bar{Y} = Es el promedio de Y.

\sum_{nd} = sumatoria de las exposiciones del día.

\bar{a} = amplitud promedio.

$n = 3$.

d) Calcular los límites de control para Y, \bar{Y} y de a con las ecuaciones 6, 7, 8, 9, 10 y 11.

Donde:

$$E_2 = 1.772$$

$$A_2 = 1.023$$

$$D_4 = 2.575$$

$$D_3 = 0$$

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

Donde:

Y_{ij} = Son las UFC transformadas de hongos y/o bacterias (determinación).

μ = Es la media general.

D_i = Efecto del día sobre la determinación.

$Er_{j(i)}$ = Error de la determinación.

f) Construir la tabla de análisis de la varianza (ANAEVA) según las fórmulas de la tabla II de este anexo.

Las inferencias se establecen con base a las siguientes reglas:

Si $F_d \geq F$
(gld, gle; 0.95)

El sistema no es consistente entre días.

Si $F_d < F$
(gld, gle; 0.95)

El sistema es consistente entre días.

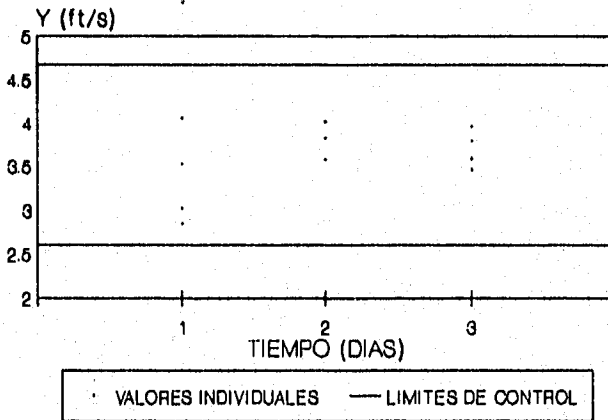
TABLA III. FACTORES PARA LÍMITES DE CONTROL DE 3-Sigma.

Número de Observaciones en muestra, n	Gráfica de Medias			Gráfica de Desv. Estand.								Gráfica de Horquillas								Gráfica de Individuales	
	Factores para Lim. Control			Factores para Línea Central		Factores para Lim. Control			Factores L. Central			Factores para Lim. Control					Factores para Lim. Control				
	A	A ₁	A ₂	c ₄	1/c ₅	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	d ₁	1/d ₂	d ₃	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	E ₁	E ₂			
2.....	2.121	3.760	1.880	0.5442	1.7725	0	1.813	0	3.267	1.128	0.8865	0.853	0	3.686	0	3.267	5.318	2.660			
3.....	1.732	2.394	1.623	0.7236	1.3820	0	1.858	0	2.568	1.693	0.5907	0.888	0	4.358	0	2.573	4.146	1.772			
4.....	1.500	1.880	0.729	0.7979	1.2532	0	1.808	0	2.266	2.059	0.4857	0.880	0	4.698	0	2.282	3.780	1.657			
5.....	1.342	1.596	0.577	0.8407	1.1894	0	1.736	0	2.089	2.326	0.4299	0.864	0	4.918	0	2.113	3.505	1.290			
6.....	1.225	1.410	0.483	0.8886	1.1512	0.026	1.711	0.030	1.970	2.534	0.3946	0.848	0	5.078	0	2.004	3.454	1.184			
7.....	1.134	1.277	0.419	0.8882	1.1259	0.105	1.672	0.118	1.882	2.704	0.3698	0.833	0.205	5.203	0.074	1.924	3.374	1.109			
8.....	1.061	1.175	0.373	0.9027	1.1078	0.167	1.638	0.185	1.815	2.847	0.3512	0.820	0.387	5.307	0.136	1.864	3.283	1.054			
9.....	1.000	1.094	0.332	0.9139	1.0942	0.219	1.609	0.239	1.761	2.970	0.3367	0.808	0.546	5.394	0.184	1.816	3.203	1.010			
10.....	0.949	1.028	0.308	0.9222	1.0837	0.262	1.584	0.281	1.716	3.078	0.3219	0.797	0.687	5.469	0.221	1.772	3.251	0.975			
11.....	0.905	0.973	0.285	0.9300	1.0753	0.299	1.561	0.321	1.679	3.173	0.3152	0.787	0.812	5.534	0.256	1.734	3.226	0.946			
12.....	0.866	0.925	0.266	0.9359	1.0684	0.331	1.541	0.354	1.646	3.258	0.3069	0.778	0.924	5.592	0.281	1.716	3.205	0.921			
13.....	0.832	0.884	0.249	0.9410	1.0627	0.359	1.523	0.382	1.618	3.336	0.2998	0.770	1.026	5.646	0.302	1.692	3.188	0.899			
14.....	0.802	0.848	0.235	0.9453	1.0579	0.384	1.507	0.406	1.594	3.407	0.2935	0.762	1.121	5.695	0.329	1.671	3.174	0.881			
15.....	0.775	0.816	0.223	0.9490	1.0537	0.406	1.492	0.428	1.572	3.472	0.2880	0.755	1.207	5.737	0.348	1.652	3.161	0.864			
16.....	0.750	0.788	0.212	0.9523	1.0501	0.427	1.478	0.448	1.552	3.532	0.2831	0.749	1.285	5.779	0.364	1.636	3.150	0.849			
17.....	0.728	0.762	0.203	0.9551	1.0470	0.445	1.465	0.466	1.534	3.588	0.2787	0.743	1.359	5.817	0.379	1.621	3.141	0.836			
18.....	0.707	0.738	0.194	0.9574	1.0442	0.461	1.454	0.482	1.518	3.640	0.2747	0.738	1.426	5.854	0.392	1.608	3.133	0.824			
19.....	0.688	0.712	0.187	0.9599	1.0418	0.477	1.443	0.497	1.503	3.689	0.2711	0.733	1.490	5.888	0.404	1.594	3.125	0.813			
20.....	0.671	0.697	0.180	0.9619	1.0396	0.491	1.433	0.510	1.490	3.735	0.2677	0.729	1.548	5.922	0.414	1.586	3.119	0.803			
21.....	0.655	0.679	0.173	0.9638	1.0376	0.508	1.424	0.523	1.477	3.778	0.2647	0.724	1.606	5.950	0.425	1.575	3.113	0.794			
22.....	0.640	0.662	0.167	0.9655	1.0358	0.516	1.415	0.534	1.466	3.819	0.2618	0.720	1.659	5.979	0.434	1.566	3.107	0.785			
23.....	0.626	0.647	0.162	0.9670	1.0342	0.527	1.407	0.545	1.455	3.858	0.2592	0.716	1.710	6.006	0.443	1.557	3.103	0.778			
24.....	0.612	0.632	0.157	0.9684	1.0327	0.538	1.399	0.555	1.445	3.895	0.2567	0.712	1.759	6.031	0.452	1.548	3.098	0.770			
25.....	0.600	0.619	0.153	0.9696	1.0313	0.548	1.392	0.565	1.435	3.931	0.2543	0.709	1.801	6.058	0.459	1.541	3.094	0.763			

La Tabla anterior es una copia de las Tablas B2 y B1 del ASTM Manual on Quality Control of Materials (página 115, Suplemento B1).

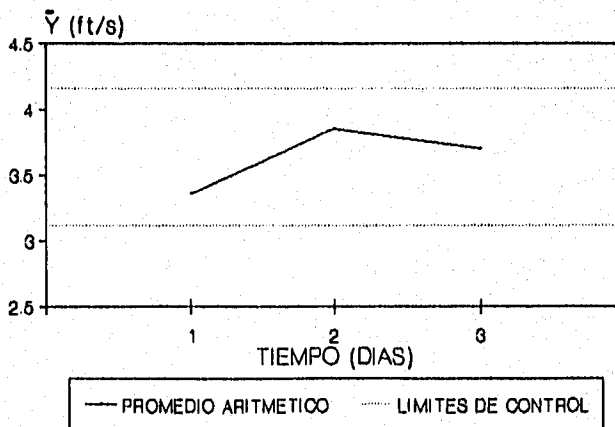
12.0 ANEXO III.
GRAFICAS

GRAFICA 1
VELOCIDAD DE INYECCION POR REJILLA



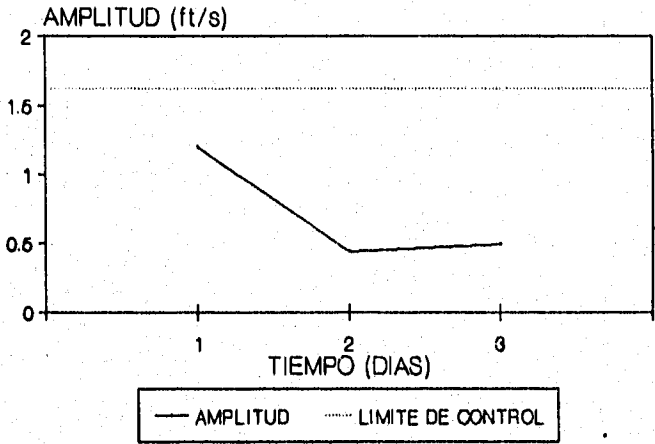
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 2
VELOCIDAD DE INYECCION POR REJILLA



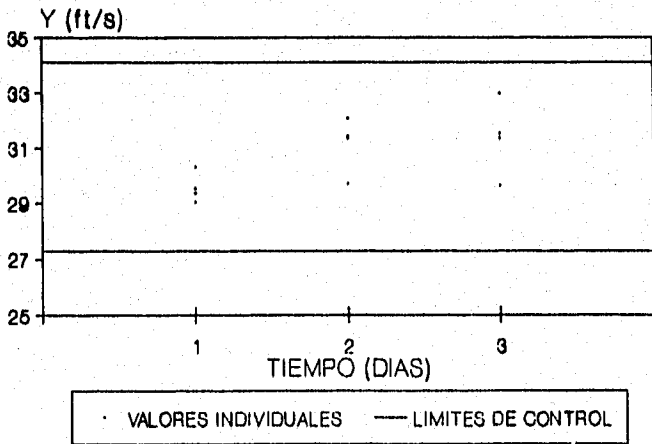
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 3
VELOCIDAD DE INYECCION POR REJILLA



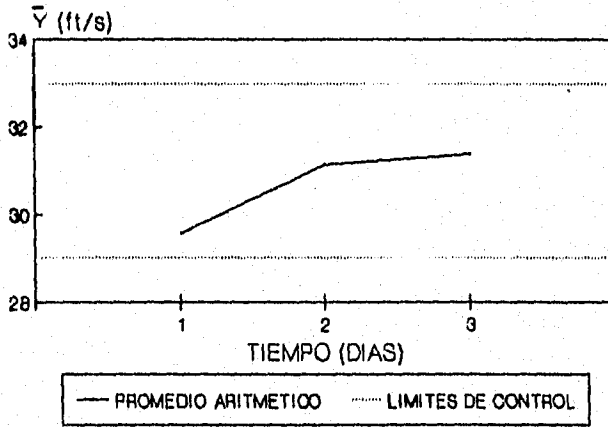
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 4
VELOCIDAD DE INYECCION POR REJILLA



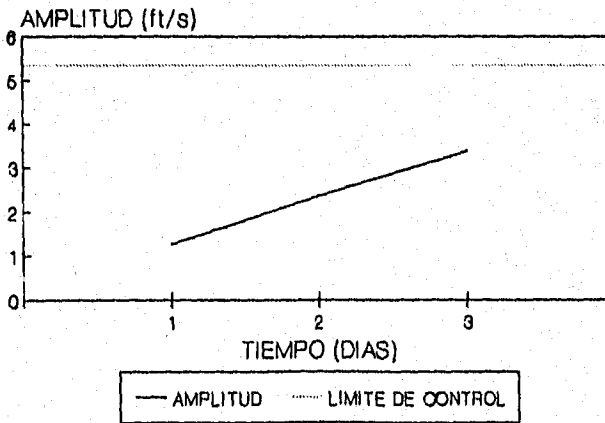
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 5
VELOCIDAD DE INYECCION POR REJILLA



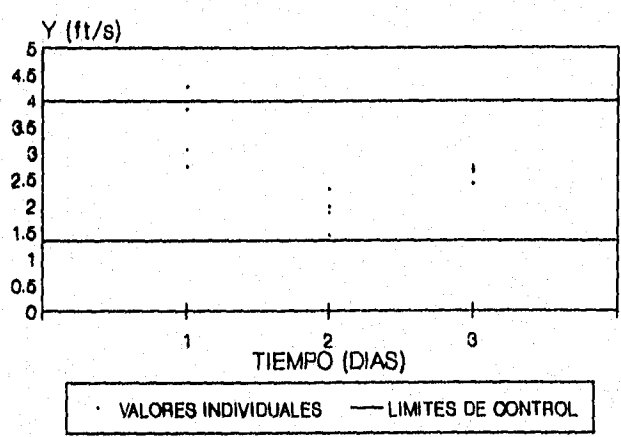
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 6
VELOCIDAD DE INYECCION POR REJILLA



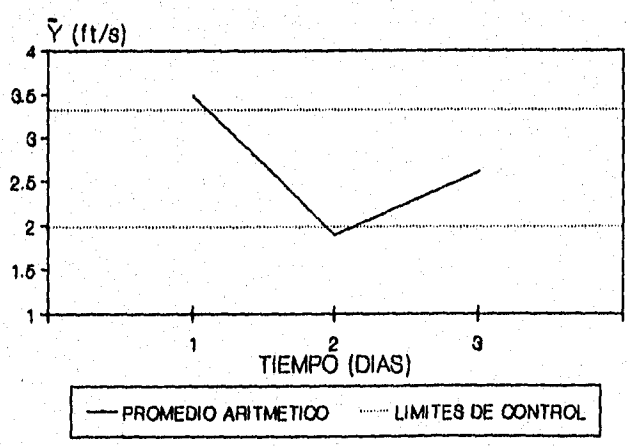
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 7
VELOCIDAD DE CAPTURA POR REJILLA



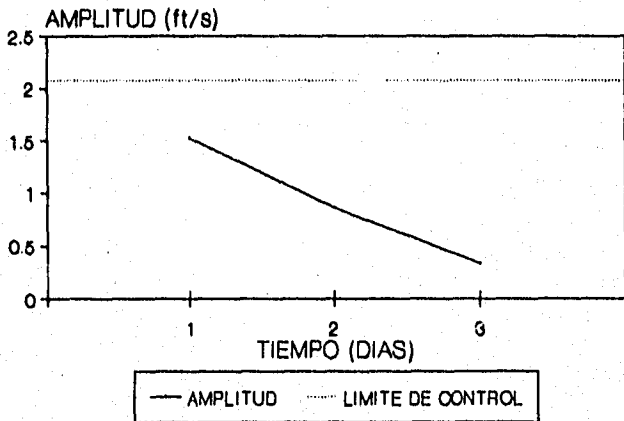
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 8
VELOCIDAD DE CAPTURA POR REJILLA



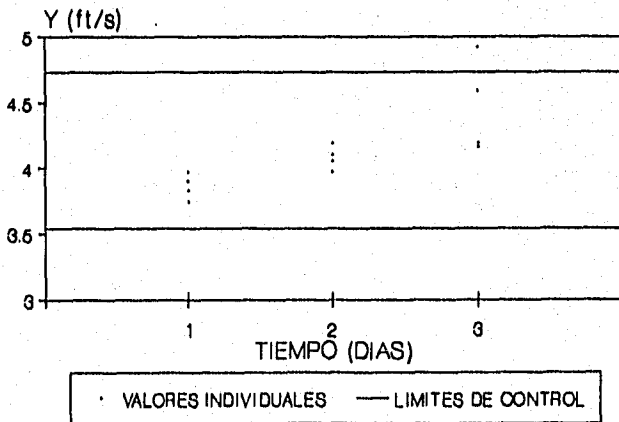
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 9
VELOCIDAD DE CAPTURA POR REJILLA



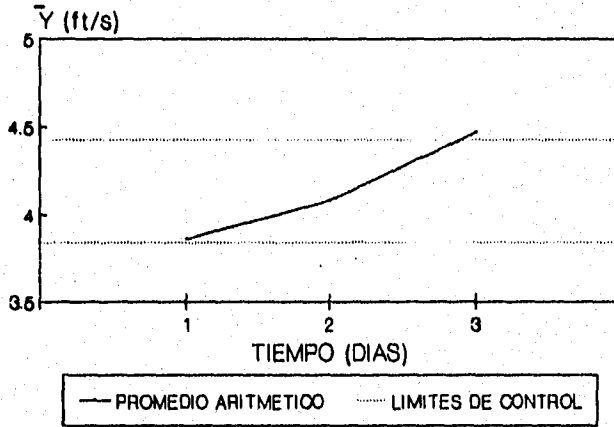
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 10
VELOCIDAD DE CAPTURA POR REJILLA



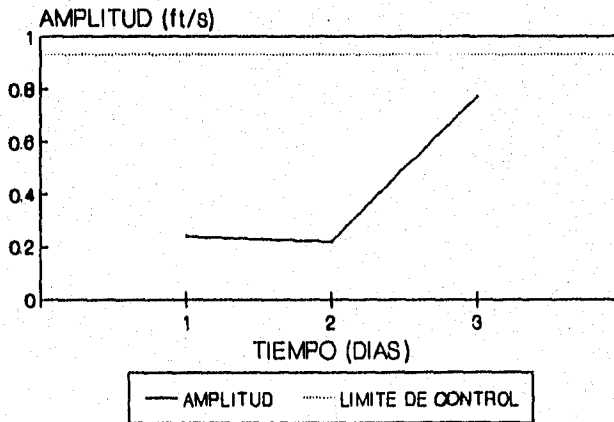
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 11
VELOCIDAD DE CAPTURA POR REJILLA



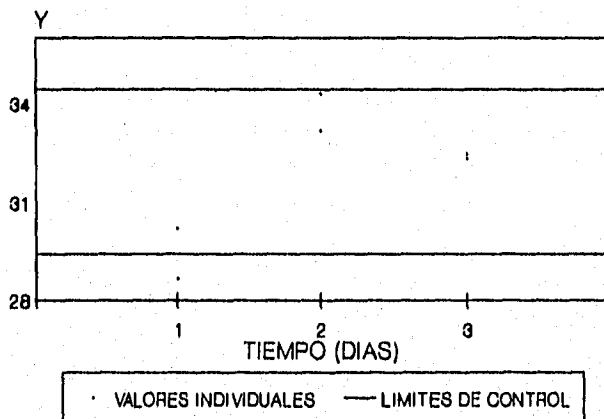
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 12
VELOCIDAD DE CAPTURA POR REJILLA



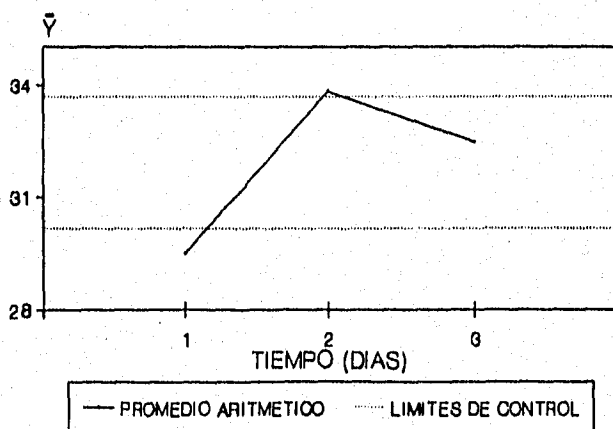
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 13
CAMBIOS DE AIRE POR HORA



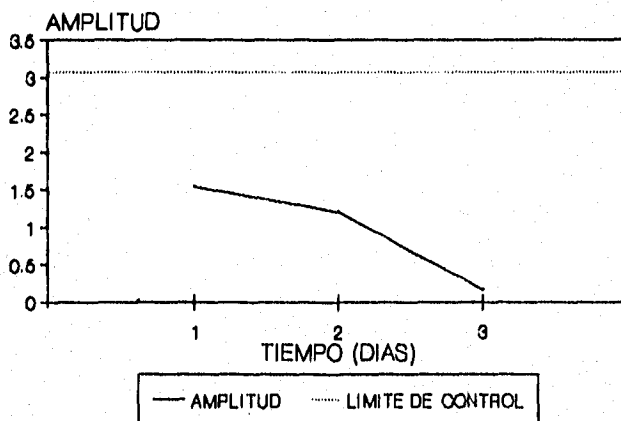
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 14
CAMBIOS DE AIRE POR HORA



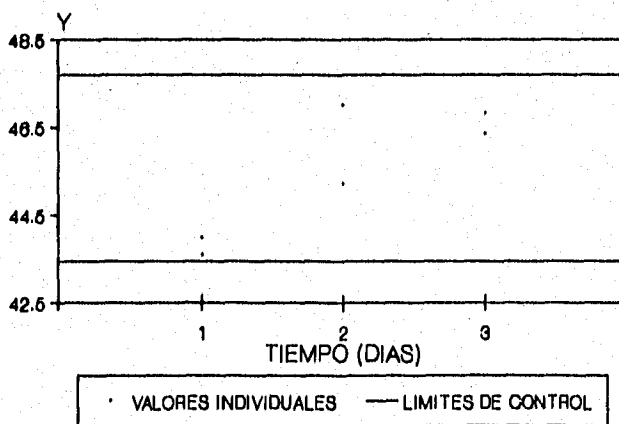
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 15
CAMBIOS DE AIRE POR HORA



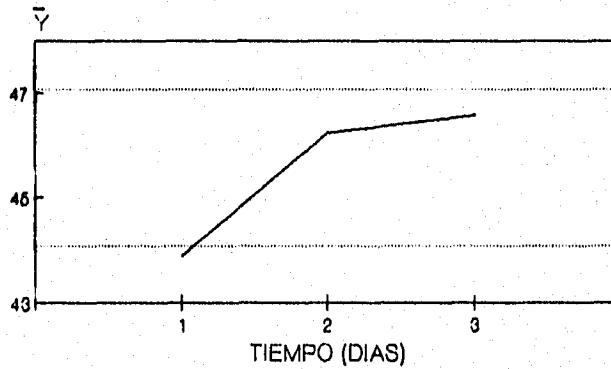
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 16
CAMBIOS DE AIRE POR HORA



LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

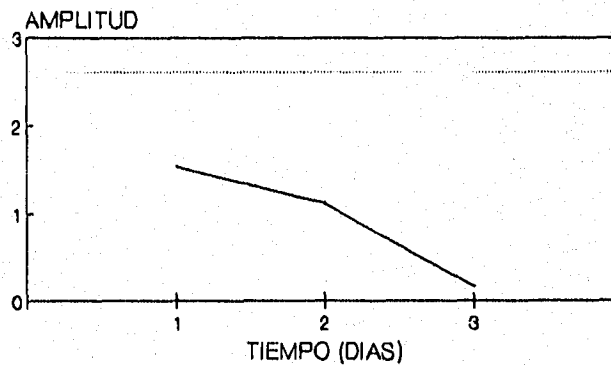
GRAFICA 17
CAMBIOS DE AIRE POR HORA



— PROMEDIO ARITMETICO LIMITES DE CONTROL

LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

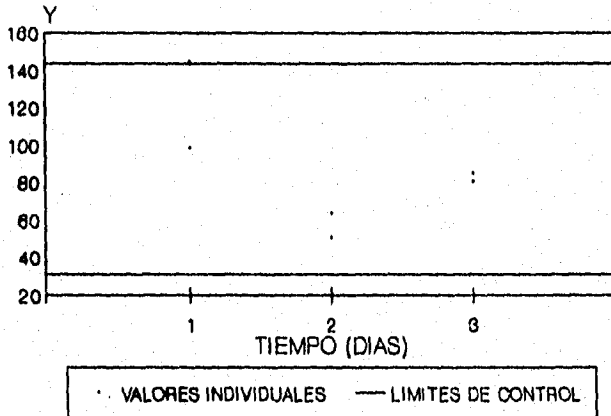
GRAFICA 18
CAMBIOS DE AIRE POR HORA



— AMPLITUD LIMITE DE CONTROL

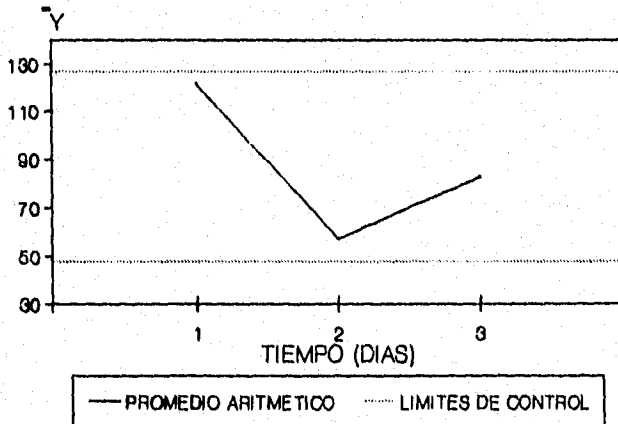
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 19
% DE RETORNO DE AIRE



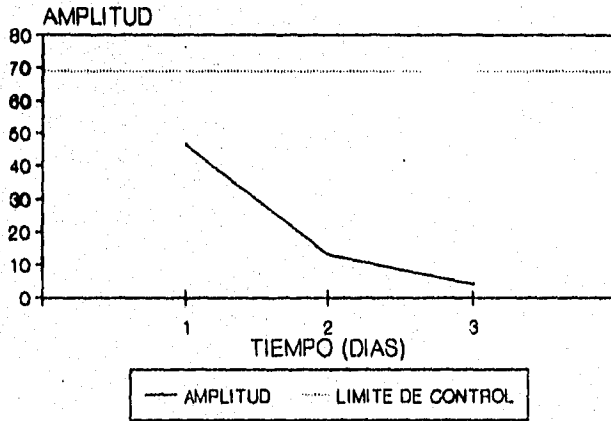
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 20
% DE RETORNO DE AIRE



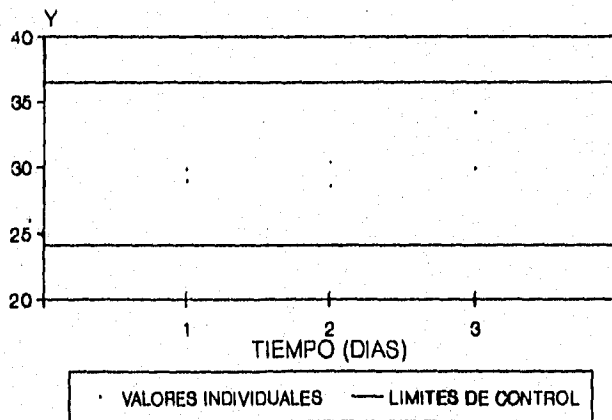
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 21
% DE RETORNO DE AIRE



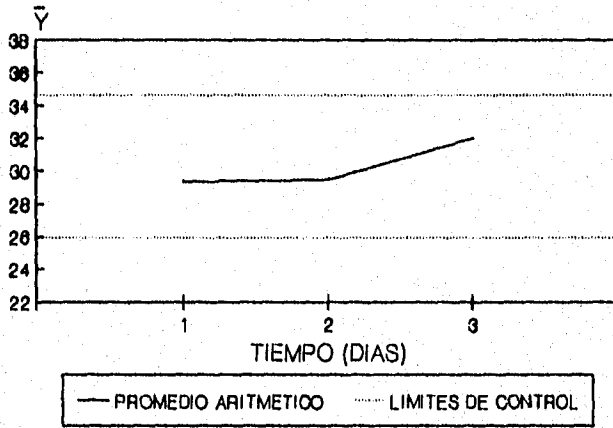
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 22
% DE RETORNO DE AIRE



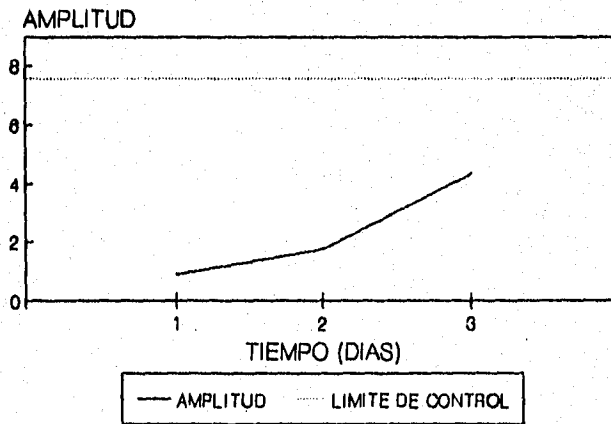
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 23
% DE RETORNO DE AIRE



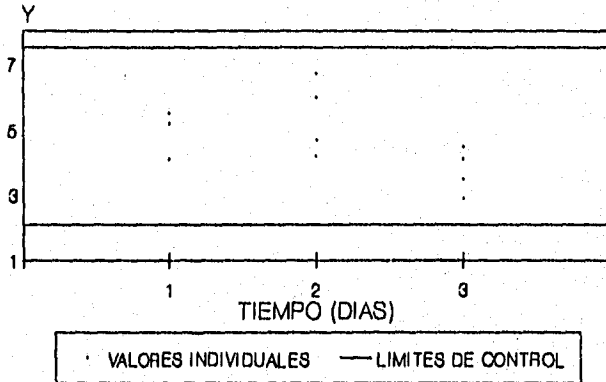
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 24
% DE RETORNO DE AIRE



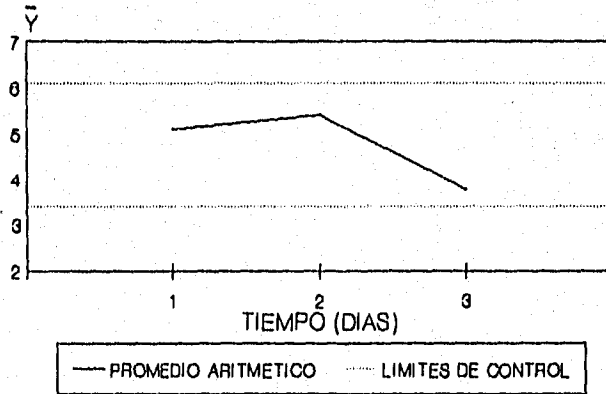
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 25
UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA
PARA BACTERIAS



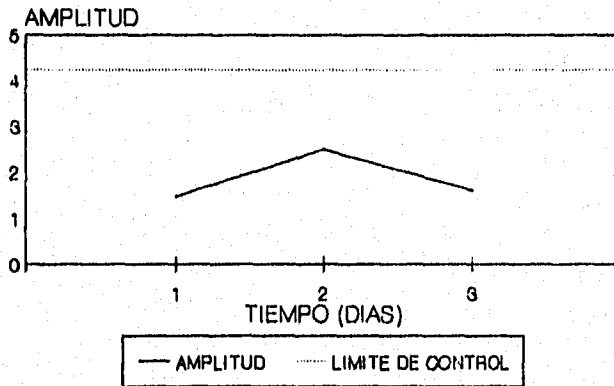
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 26
UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA
PARA BACTERIAS



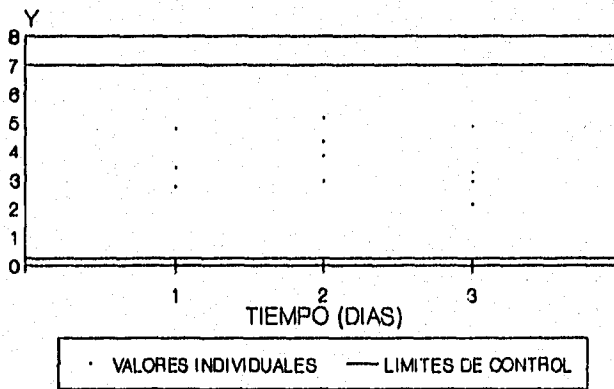
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 27
UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA
PARA BACTERIAS



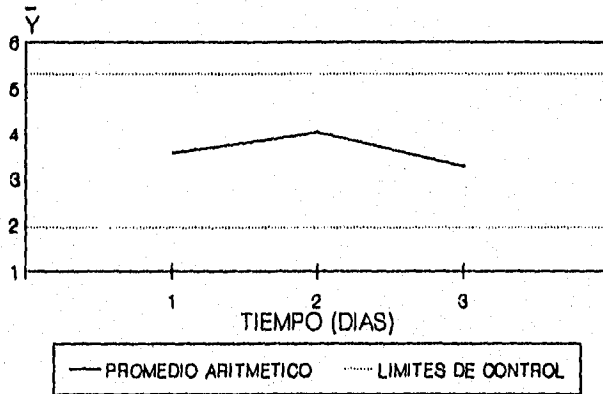
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 28
UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA
PARA HONGOS



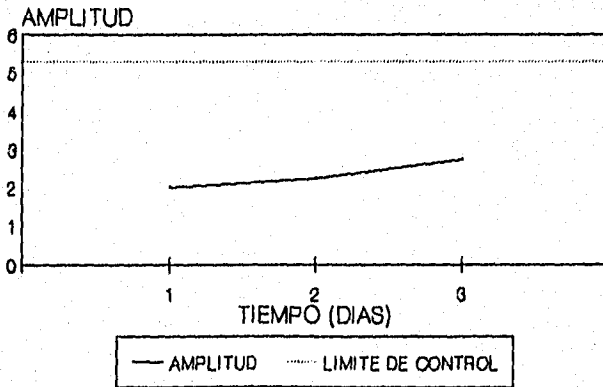
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 29
UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA
PARA HONGOS



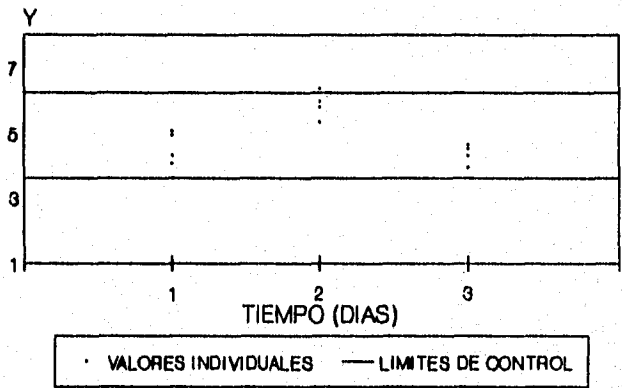
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 30
UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA
PARA HONGOS



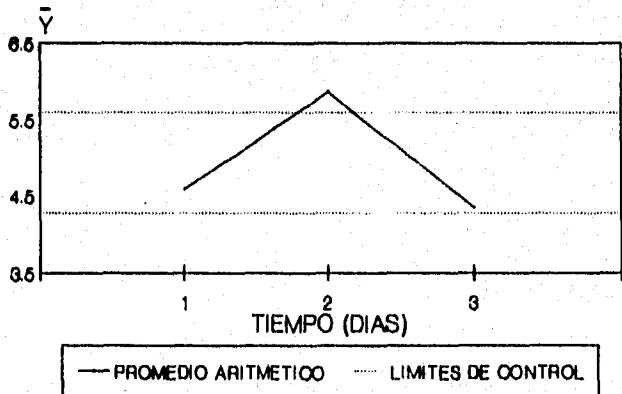
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 31
UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA
PARA BACTERIAS



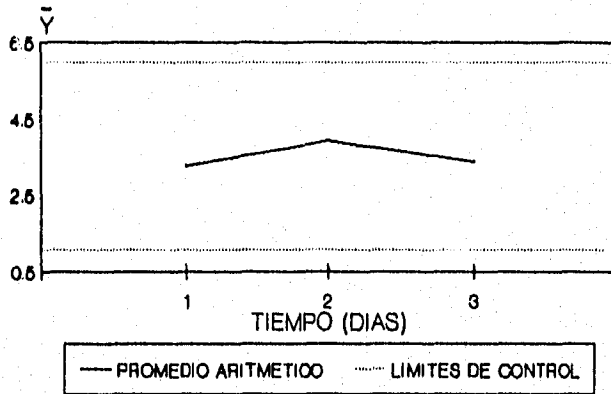
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 32
UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA
PARA BACTERIAS



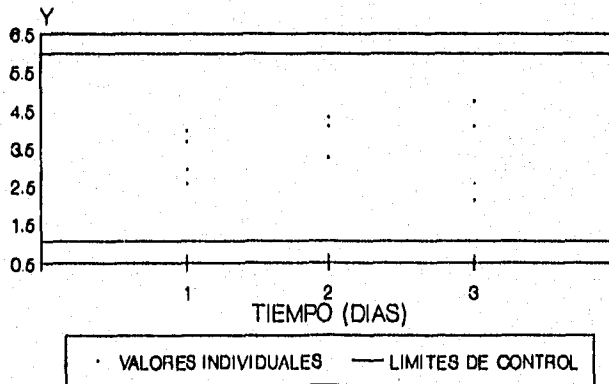
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 33
UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA
PARA HONGOS



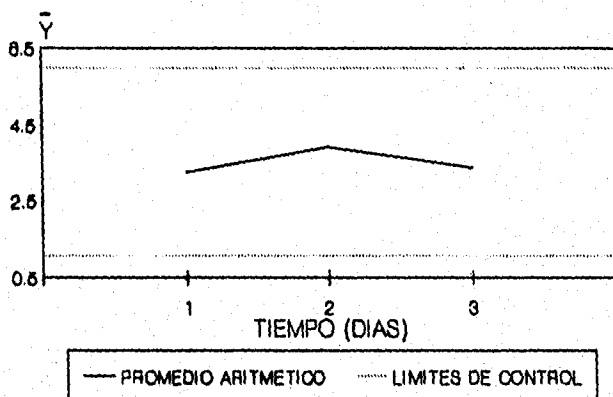
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 34
UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA
PARA HONGOS



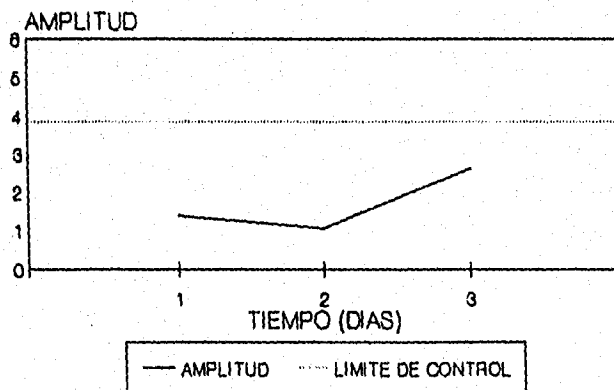
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 35
UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA
PARA HONGOS



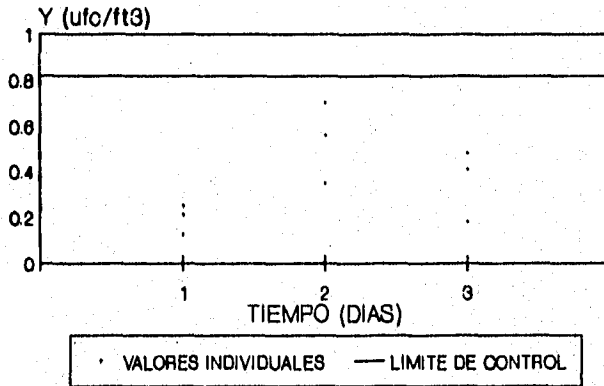
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 36
UFC TRANSFORMACION RAIZ CUADRADA
PARA HONGOS



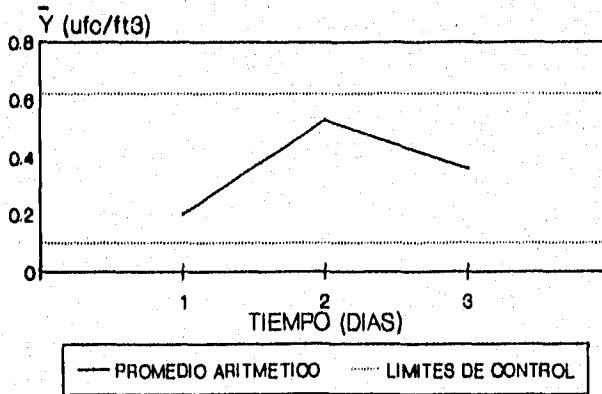
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 37
BIOCARGA CUANTITATIVA POR REJILLA
PARA BACTERIAS



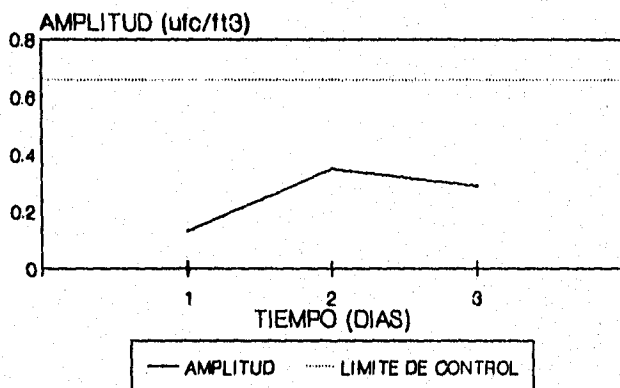
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 38
BIOCARGA CUANTITATIVA POR REJILLA
PARA BACTERIAS



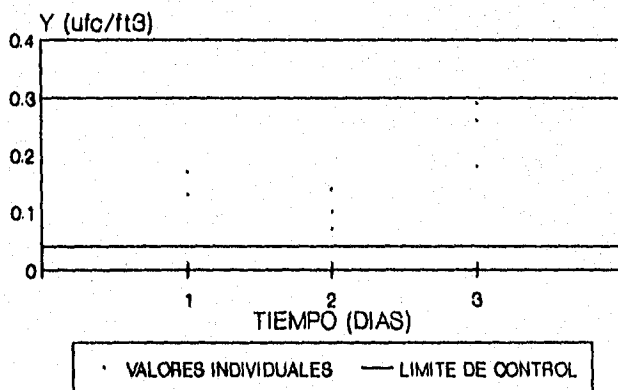
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 39
BIOCARGA CUANTITATIVA POR REJILLA
PARA BACTERIAS



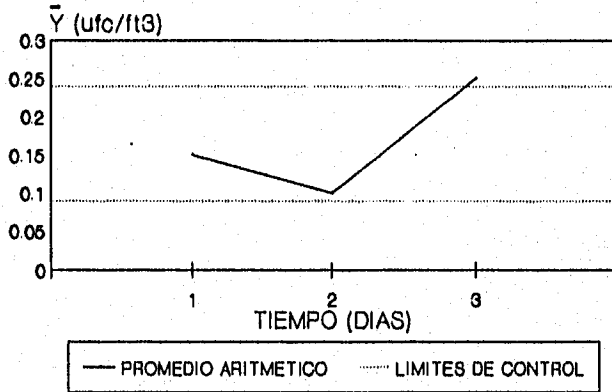
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 40
BIOCARGA CUANTITATIVA POR REJILLA
PARA HONGOS



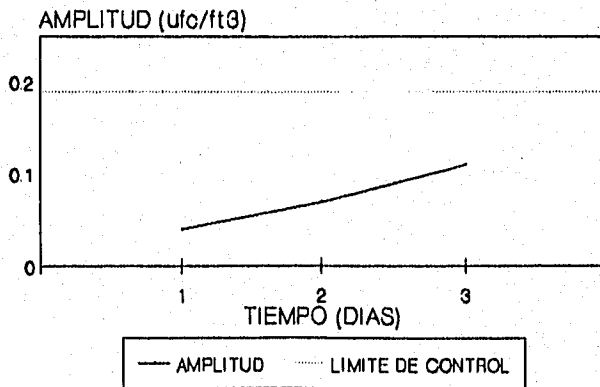
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 41
BIOCARGA CUANTITATIVA POR REJILLA
PARA HONGOS



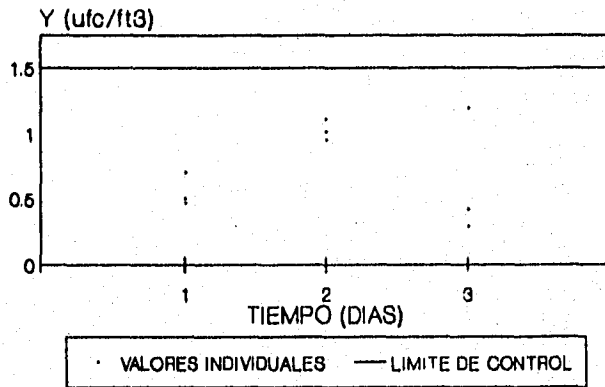
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 42
BIOCARGA CUANTITATIVA POR REJILLA
PARA HONGOS



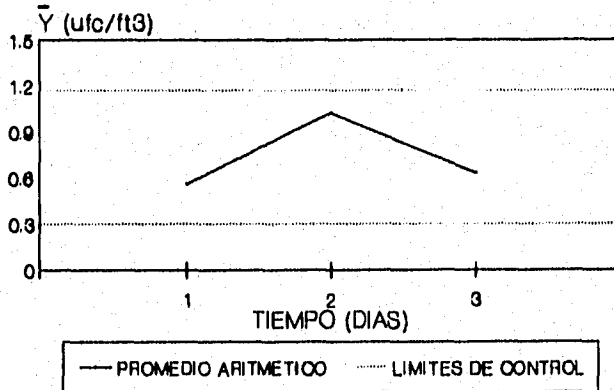
MANUFACTURA DE CREMAS Y EMULSIONES

GRAFICA 43
BIOCARGA CUANTITATIVA POR REJILLA
PARA BACTERIAS



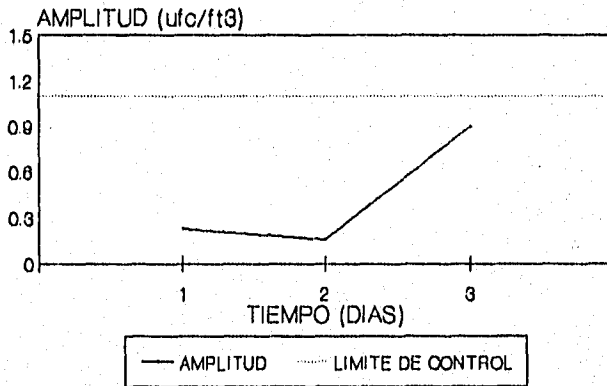
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES REJ 1

GRAFICA 44
BIOCARGA CUANTITATIVA POR REJILLA
PARA BACTERIAS



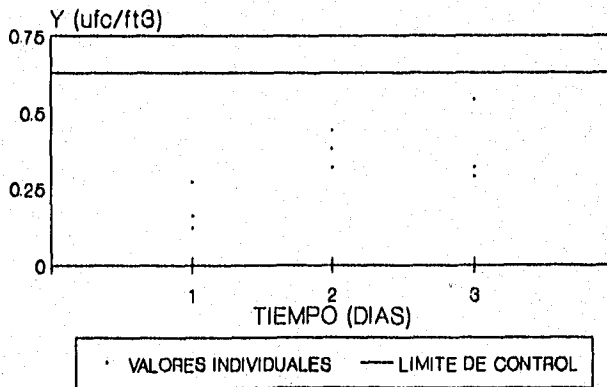
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES REJ 1

GRAFICA 45
BIOCARGA CUANTITATIVA POR REJILLA
PARA BACTERIAS



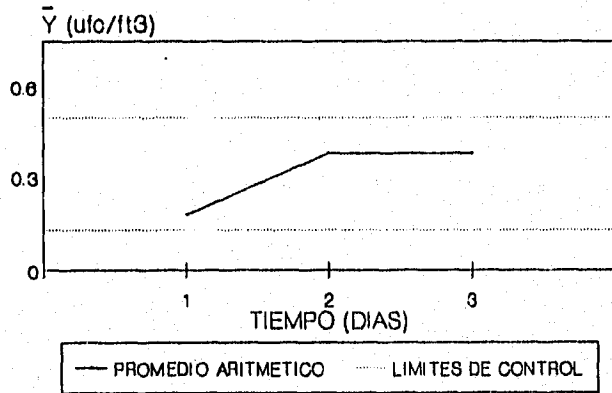
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES REJ 1

GRAFICA 46
BIOCARGA CUANTITATIVA POR REJILLA
PARA HONGOS



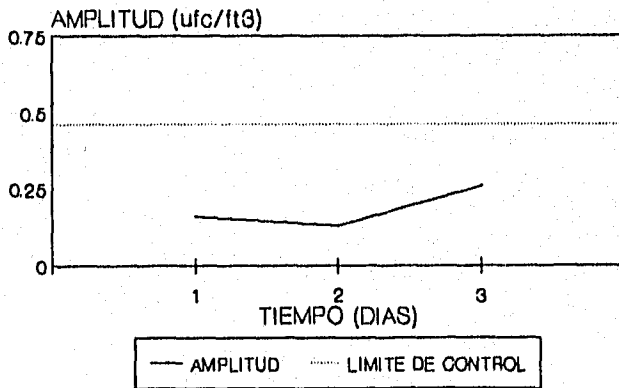
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES REJ 1

GRAFICA 47
BIOCARGA CUANTITATIVA PARA REJILLAS
PARA HONGOS



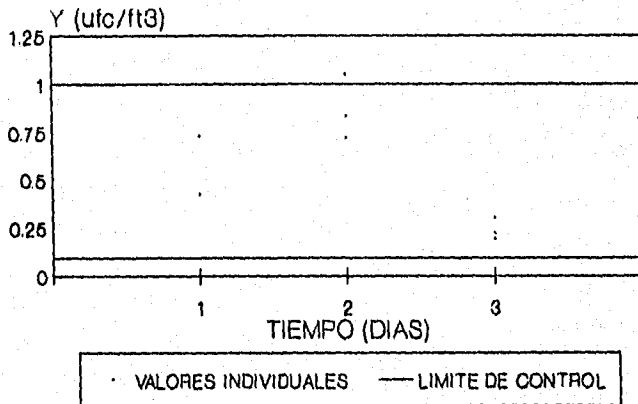
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES REJ 1

GRAFICA 48
BIOCARGA CUANTITATIVA POR REJILLA
PARA HONGOS



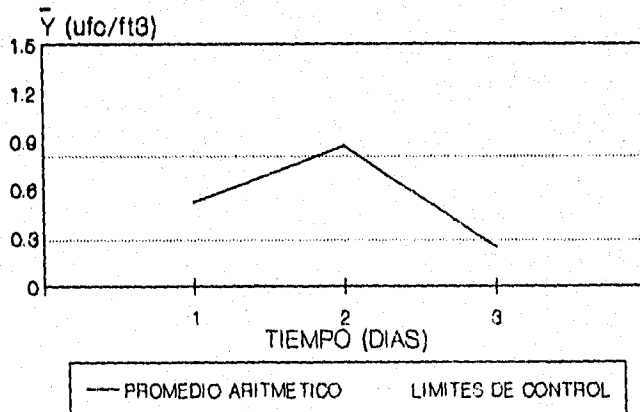
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES REJ 1

GRAFICA 49
BIOCARGA CUANTITATIVA POR REJILLA
PARA BACTERIAS



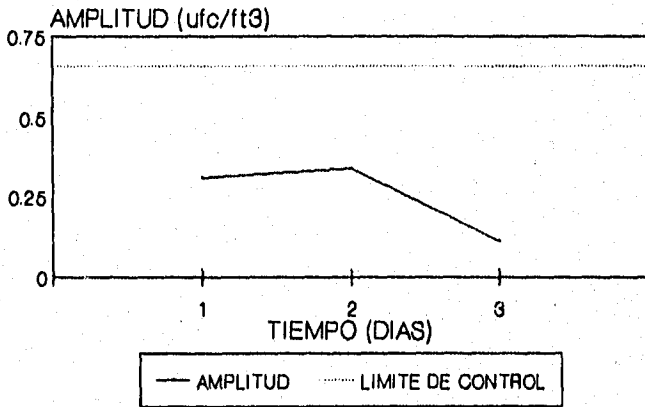
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES REJ 2

GRAFICA 50
BIOCARGA CUANTITATIVA POR REJILLA
PARA BACTERIAS



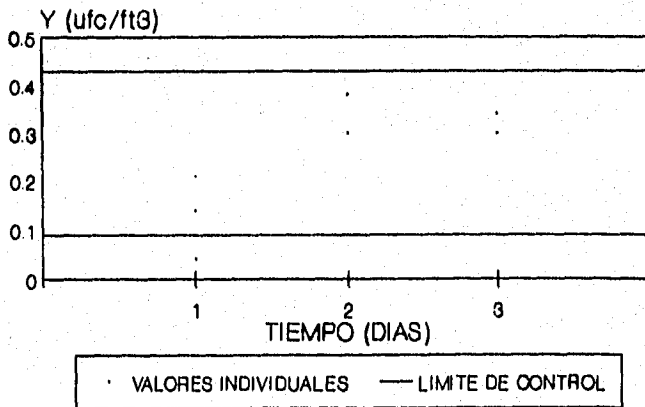
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES REJ 2

GRAFICA 51
BIOCARGA CUANTITATIVA POR REJILLA
PARA BACTERIAS



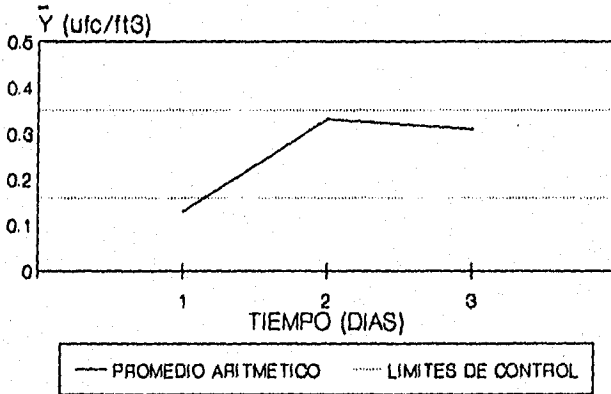
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES REJ 2

GRAFICA 52
BIOCARGA CUANTITATIVA POR REJILLA
PARA HONGOS



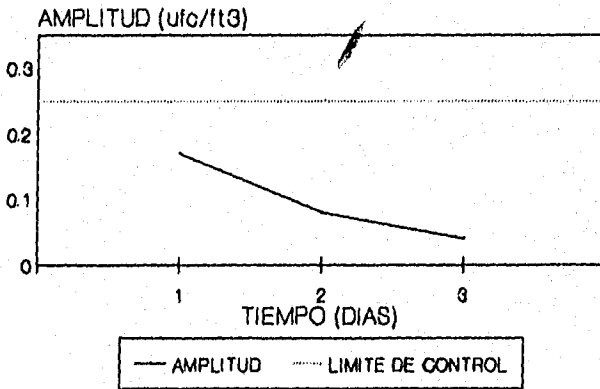
LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES REJ 2

GRAFICA 53
BIOCARGA CUANTITATIVA PARA REJILLAS
PARA HONGOS



LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES REJ 2

GRAFICA 54
BIOCARGA CUANTITATIVA POR REJILLA
PARA HONGOS



LLENADO DE CREMAS Y EMULSIONES REJ 2

13.0 BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Cemel J. "Validación Filosofía y Sistema". Infotec. Vol. 4(8). 1985. pp.220-226.
- 2.- Powell, M.F. y Nash, M.T. "Productos Estériles". Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Vol. 23(2), 1992. pp.35-46.
- 3.- Guía de Prácticas Adecuada de Manufactura para Cuartos Limpios. Monografía Técnica No. 1. Cipam. México 1988. 1989.
- 4.- Agallaco J. "Microbiological Evaluation and Monitorig of Cleanroom Environments". J. of Parent. Scien. and Techn. Vol. 47(4). 1993. pp.249-259.
- 5.- Carleton. S.J. "Validation of Aseptic Pharmaceutical Process". Edit. Marsel Dekker. New York and New York. 1986. pp.1-45.
- 6.- Guidelines on Produced by Aseptic Processing. Datapharm Information Services Processing. June 1987. pp.2-12.
- 7.- García R. "Validación de Procesos para Productos Farmacéuticos no Estériles". Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Vol. 18(3). 1984. pp.2-12.
- 8.- Ylla Catála M. "Validación en Procesos en la Industria Farmacéutica". Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Vol. 21(1). 1990. pp.17-23.

9.- Ortega P.P. "Estudio Teórico Práctico para la Cualificación y Validación de procesos de Areas Estériles". Monografía A.E.F.I. España 1989.

10.- González Lara E.J. "Control Estadístico de Calidad". 4a edición. Asociación Nacional Mexicana de Estadística y Control de Calidad. México, D.F. 1980. pp.46-65, 177.

11.- Sokal R.R. y Rohlf J.F. "Biometría. Principios y métodos estadísticos en la investigación biológica". Edit. H. Blume. España, Madrid. 1974. pp.35-180.

12.-Validación de Areas Asépticas, Hornos y Autoclaves. Dirección General de Control de Insumos para la Salud (S.S.A.).México, D.F. 1990.
pp.1-23.

13.- Normas Técnicas para Filtros para Aire. Vamsa Ingeniería. Humidificación, deshumidificación, filtros de aire Vamsa, filtros químicos purafil, resistencias eléctricas, gabinetes para filtros, controles Johson. pp.1-30.

14.- Perry H.R. "Biblioteca del Ingeniero Químico".Vol.II.5a. ed. Edit. Mc Graw-Hill. México, D.F. 1987. pp.127-134.

15.- Richard A.W. y Scheff A.P. "Contaminación del aire en interiores". Edit. Limusa. 1987. pp.33-40.

16.-Veco. "Criterios para la Selección de una Unidad Manejadora de Aire". Phama News. Vol.3(12).1992. pp 27-28.

- 17.- Jimenez M. y Miranda G. "Prueba de integridad en filtros HEPA y ULPA Presente y Futuro". Pharma. News. VOL:4(3). 1992. pp.47-49.
- 18.- Pettman P. "Process Validation of Non.Sterile Product Forms". Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas. VOL.20(6). 1990. PP.18-21.
- 19.- Tetzlaff F.R."Investigational Trends: Clean Room Environmental Monitoring". (Commentary). J.of Parent. Scien and Techn. Vol.46(6). 1992. pp.206-214.
- 20.- Alvarado J., Bustamante y., Carreón B., Jimenez R., Ochoa M., Olvera O. "Validación de Procesos Farmaceuticos". Asociación Farmaceutica Mexicana. México D. F. 1982. pp. 13-20.
- 21.-Sharp J. "Aseptic Validation of a form/fill/Seal Installation: Principles and Practice". J. of Parent. Scien. and techn. Vol.44(5). 1990. pp 389-393.
- 22.-International Pharmaceutical Federation. "Validation and Environmental Monitoring of Aseptic Processing". J. of Parent. Scien. and Techn. Vol. 44(5).1990. pp 272-277.
23. Howorth H. "Movement of Airflow, Peripheral Entrainment and Dispersion of Contaminantes". J. of Parent. Scien. and Techn. Vol. 42(1). 1988. pp 14-19.
- 24.-Ljungqvist B. and Reinmuller."Interaction Between Air Movements and the Dispersion Contaminants: Clean Zones With Unidirectional Air Flow". J. of Parent. Scien. and Techn. Vol. 47(2). 1993. pp 59-60.

25.- Bovalius A., Bucht B., Roffey R. y Anas P. "Three Year
Investigation of Natural Airborne Bacterial Flora at four localities
in sweden". Applien and Envirom Microb. Vol.44(2). 1982. pp 512-513.