



7
107

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**REVISION DE LA APLICACION DE LOS
REQUERIMIENTOS BASICOS PARA LA
ELABORACION DE PRODUCTOS PARENTERALES
EN UN AREA ESTERIL**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE:

INGENIERO QUIMICO

QUE:

PRESENTA:

RAFAEL ARELLANO CORDERO



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.

JURADO ASIGNADO.

PROFESOR:

PRESIDENTE

JOAQUIN PEREZ RUELAS

VOCAL:

LUIS TORRES-SEPTIEN LUHRS

SECRETARIO:

JOSE BENJAMIN ROBLES GARCIA

1ER. SUPLENTE:

MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

2O. SUPLENTE:

ELBA ELIZABETH SANCHEZ TORIZ

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

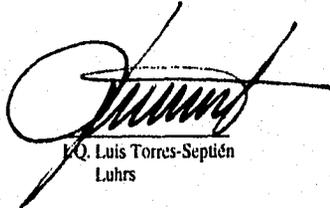
BIBLIOTECA Y HEMEROTECA DE LA FACULTAD DE QUIMICA, U.N.A.M.

LABORATORIOS SCHERING & PLOUGH, S.A. DE C.V.

LABORATORIOS HELBER DE MEXICO, S.A. DE C.V.

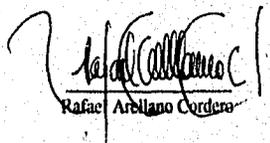
LABORATORIOS GALEN, S.A. DE C.V.

ASESOR DEL TEMA



LQ. Luis Torres-Septien
Luhrs

SUSTENTANTES



Rafael Arellano Cordero



María del Carmen Lucía
Hernández Hernández

AGRADECIMIENTOS A:

Mi mamá, por tantos años de paciencia.

Q.F.B. Ma. Del C. Aurora Noguez de Gómez
*(Jefe de validación en Lab. Helber de México),
por su gran apoyo, comprensión y paciencia.*

Ing. Alfredo Vázquez (Gerente de Validación en Lab. Schering & Plough),
por su tiempo y apoyo.

Q.F.B. Trinidad Salazar Agullar, por su apoyo.

Q.F.B. Socorro Alpijar Ramos, por su apoyo.

**Ing. Ricardo Pérez Camacho, por su fe en mí, por su apoyo
y su amistad incondicional.**

**A todos los que de alguna forma ayudaron a la formación,
comprensión y terminación de este trabajo**

INDICE	PAG.
I.- INTRODUCCION	2
II.- FUNDAMENTOS CIENTIFICOS	4
II.1) PSICROMETRIA.	4
II.2) ACONDICIONAMIENTO DE AIRE	5
II.3) TRANSFERENCIA DE CALOR	6
III.- ACONDICIONAMIENTO DE AIRE EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA	21
III.1) REQUERIMIENTOS FARMACEUTICOS SEGUN BPM's	21
III.2) CONTROL DE AIRE	46
IV.- VALIDACION.	52
IV.1) PROTOCOLOS.	66
V.- REVISION DE LA APLICACION DE LOS REQUERIMIENTOS BASICOS EN LA ELABORACION DE PRODUCTOS PARENTERALES EN UN AREA ESTERIL PROTOTIPO.	101
VI.- DISCUSION Y CONCLUSIONES	105
VII.- TERMINOS Y DEFINICIONES	109
VII.1) CONCEPTOS BASICOS DE PSICROMETRIA.	109
VII.2) PROPIEDADES DE AIRE HUMEDO A PARTIR DE LA GRAFICA DE HUMEDAD	113
VII.3) DEFINICIONES BASICAS PARA EL MANEJO DE LAS BPM's.	115
VII.4) DEFINICIONES SOBRE VALIDACION.	122
VIII.- BIBLIOGRAFIA	126

I.- INTRODUCCION

Una de las industrias productivas con requerimientos más estrictos de control de las diferentes variables en proceso es la Planta Farmacéutica.

Dentro de los productos por ella manufacturados, aquellos que requieren de manipulación de materias primas estériles y/o que no pueden ser sometidos a procesos de esterilización terminal, es decir, que su manufactura necesita efectuarse bajo condiciones ambientales especiales, controlados en niveles extremos, son los que mayor acopio de conocimiento y experiencia necesitan.

Este tipo de operaciones involucran conocimientos no solo sobre la misma fabricación del producto, sino también de cómo controlar las diversas variables de proceso (para ser llenado, cerrado, etc.). Así, es vital el asegurarnos completamente que lote tras lote nuestro producto presenta características similares de esterilidad.

El conjunto de disciplinas que nos permiten diseñar, medir y certificar estas operaciones involucran, entre otras, diversas operaciones unitarias de la Ingeniería Química, así como las correspondientes a la Tecnología Farmacéutica.

El presente trabajo, además de mostrar una visión conjunta de las mencionadas disciplinas de la Química y su aplicación productiva, tiene como objetivo hacer la revisión de las diversas especificaciones y parámetros mínimos involucrados en el diseño y construcción de un área para el llenado de productos parenterales, a través del análisis de sus variables y sus controles, de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM's),

siguiendo como base el diseño de un área estéril ya elaborado y que tiene una configuración prototipo de la cual partimos.

Para finalizar, se determinarán los controles básicos que se realizarán en cada cuarto de esta área estéril, como resultado de la investigación bibliográfica y de las visitas realizadas en áreas estériles de diferentes Laboratorios Farmacéuticos, donde comprobaremos su aplicación.

II.- FUNDAMENTOS CIENTIFICOS

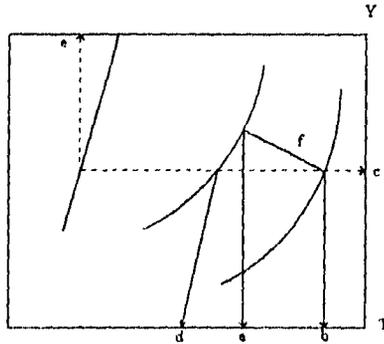
II.1) PSICROMETRIA

Es el estudio de la Termodinámica que gobierna la relación entre un vapor y un gas.

La gráfica de humedad o psicrométrica, es un medio gráfico que representa balances de materia y energía de mezclas de vapor de agua-aire y algunos de los parámetros asociados. Su estructura consiste en un sistema de coordenadas humedad (Y)-Temperatura (Tbs) junto con las líneas correspondientes a:

- a) Humedad relativa constante
- b) Volumen húmedo constante
- c) Línea de enfriamiento adiabático, que son las mismas (sólo para el vapor de agua) que las líneas de bulbo seco.
- d) Curva de humedad relativa de 100% (idéntica a la humedad absoluta de 100%) o curva de aire saturado.

La carta psicrométrica proporciona la siguiente información para una mezcla aire-agua:



- Donde:
- a) Temperatura de bulbo húmedo, T_{bh}
 - b) Temperatura de bulbo seco, T_{bs}
 - c) Humedad, Y
 - d) Calor seco, C_s
 - e) Vol. Húmedo
 - f) Humedad relativa, Y_r

Las temperaturas T_{bs} , T_{bh} , T de rocío y la Y_r están relacionadas en forma tal que, si se conocen dos de ellas, se puede determinar con precisión sobre la gráfica, las condiciones de humedad del aire y demás valores asociados.

Cuando el aire está saturado, las T_{bh} y T de rocío son iguales.

II.2) ACONDICIONAMIENTO DE AIRE

Es el proceso por el cual se modifican las condiciones de humedad y/o temperatura para cumplir los requerimientos de confort y la conservación de un producto o proceso de fabricación por medio de un equipo acondicionador de capacidad adecuada que mantenga el control de las diversas variables durante todo el año.

La humidificación de aire se realiza al variar la temperatura y la humedad del aire por medio de operaciones de transferencia de masa (a través de vapor de agua o rociando directamente agua al aire).

Los procesos de variación de temperatura y/o modificación de la humedad, generalmente involucran alguno de los métodos siguientes o combinaciones de los mismos: calentamiento del aire a través del uso de resistencias eléctricas que disipan el calor en el trayecto del aire o haciéndolo pasar por un radiador donde circula un fluido más caliente, generalmente vapor de agua.

El enfriamiento se hace al pasar el aire por un serpentín donde circula un fluido más frío.

El proceso de secado o disminución de la cantidad de agua, puede efectuarse al disminuir la temperatura del aire hasta que se llegue a la saturación y se condense el vapor o se le hace pasar por sílica para que el agua se absorba.

II.3) TRANSFERENCIA DE CALOR

El calor de un cuerpo puede transmitirse a otro de tres maneras distintas, generalmente reconocidas y que son:

CONDUCCION: Es un proceso mediante el cual, el calor fluye de un medio sólido, líquido o gaseoso o entre medios diferentes de contacto físico directo. En el caso de un fluido que escurre, la transmisión de calor por conducción sólo tiene importancia en la región muy cercana a la pared o límite sólido, por ejemplo: en las paredes de un ducto o de una tubería,

puesto que en esta región el flujo es laminar paralelo a la superficie de la pared y prácticamente no hay corrientes transversales en la dirección de la transmisión de calor a través de la película del fluido.

PRINCIPIO DE FOURIER: En el intercambio de calor por conducción, éste se transmite desde una región de alta temperatura hacia otra de menor temperatura. Es decir, el gradiente de temperatura es la fuerza impulsora de este fenómeno.

El flujo de calor que se transmite no es una variable que pueda determinarse de manera directa, pero puede ser fácilmente explicado de manera física gracias a su relación con la cantidad escalar fácilmente determinable y correspondiente a la temperatura. Es así que, toda vez que podamos establecer la distribución de temperaturas de un cuerpo en función del tiempo (θ) y la posición (r), puede determinarse el flujo de calor de este cuerpo, siendo la temperatura (T) una función de la forma $T(r,\theta)$.

El científico francés J. B. J. Fourier en el año de 1822 postuló, a partir de observaciones experimentales, su teoría analítica del calor (para un sólido en el cual la conductividad térmica es independiente de la dirección), a partir del concepto de que el vector de flujo de calor es una función del gradiente de la temperatura de la misma que se relaciona con la posición y el tiempo:

$$q(r,\theta) = -k\nabla T(r,\theta)$$

Donde:

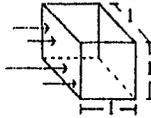
θ = Tiempo

r = Posición

q = Calor

k = Coeficiente de conductividad térmica de un material, y es la cantidad de calor que pasa en una unidad de tiempo, a través de una pared

del mismo material que tendrá la unidad de superficie, la unidad de espesor y la unidad en la diferencia de temperatura entre sus dos caras:



Dependiendo del sistema de coordenadas que se elijan para la resolución de esta ecuación se podrá hablar de diversas formas geométricas, ya que la principal aplicación de este principio es el determinar la distribución de temperaturas en cuerpos sólidos.

La relación básica propuesta por Fourier, estipula que el régimen de flujo de calor q_k por conducción en un material, es igual al producto de:

$$q_k = -KA \frac{dt}{dx} \dots \dots \dots (1)$$

Donde: K = Conductividad térmica del material, Kcal (m/h) m² °C,
Btu (pie/h) pie²F

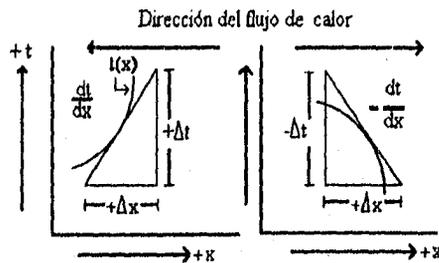
A = Area de la sección recta a través de la cual fluye el calor por conducción y que debe medirse perpendicularmente a la dirección del flujo de calor.

$\frac{dt}{dx}$ = Gradiente de temperatura en la sección considerada, es decir, la relación de cambio de temperatura "t" con respecto a la distancia "x" en la dirección del flujo de calor; °C/m, F/pie.

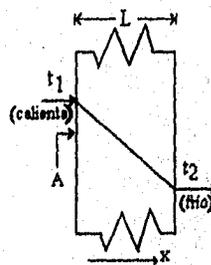
q_k = Kcal/h, Btu/h

Para el caso de flujo permanente o continuo de calor a través de una pared plana de material homogéneo.

El signo (-) en el segundo miembro de la ecuación anterior, indica una transferencia de calor positiva cuando el gradiente de temperatura es negativo. Es decir:



Si el sistema se abandona a sí mismo, éste buscará el equilibrio cediendo calor hasta que iguale al del medio.



La figura representa una pared plana de un material homogéneo y partiendo de la ecuación (1) tenemos:

$$q_x dx = -KA dt$$

$$q_x \int_0^L dx = -KA \int_{t_1}^{t_2} dt$$

$$q_x L = -KA(t_2 - t_1)$$

$$q_x = KA / L(t_1 - t_2)$$

despejando K para definirlo: $K = \frac{q_k L}{A(t_1 - t_2)} \dots\dots\dots(2)$

La ecuación (2) puede escribirse:

$$q_k = \frac{KA \Delta t}{L} \dots\dots\dots(3)$$

$$q_k = \frac{\Delta t}{L / AK} = \frac{\Delta t}{R} \dots\dots\dots(4)$$

$$R = \frac{L}{AK} = \frac{Hr^{\circ}C}{Kcal(\text{por. unidad. de. \acute{a}rea})} = \text{Resistencia t\acute{e}rmica} \dots\dots(5)$$

$$C = \frac{1}{R} = \frac{Kcal}{Hr^{\circ}C(\text{por. unidad. de. \acute{a}rea})} = \text{Conductancia t\acute{e}rmica} \dots\dots(6)$$

$$C = \frac{AK}{L} \dots\dots\dots(7)$$

Los valores de K se tabulan en las siguientes unidades:

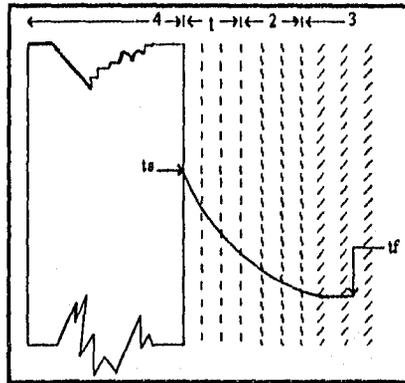
$$\frac{Kcal(m)}{Hr(m^2)(^{\circ}C)}, \frac{Kcal}{Hr(m)(^{\circ}C)}, \frac{BTU.m}{Hr.ft^2.F}, \frac{BTU}{Hr.m.F}$$

Por lo que respecta a las unidades de C para materiales no homog\neanos de tipo especificado y un espesor dado, los valores se tabulan como sigue, sin considerar los coeficientes de pel\ncula: Kcal/Hr (m²)(^{\circ}C).

Si existen gradientes de temperatura dentro de un cuerpo s\olido, el calor se transferir\aa desde las regiones de mayor temperatura a las de menor temperatura.

CONVECCION: En este proceso, la transferencia de energ\aa se logra mediante una mezcla por la turbulencia y difusi\on adem\as de

conducción. La convección es el mecanismo más importante de transferencia de energía entre una superficie sólida y un líquido ó un gas (condensación).



- 1.Región laminar
 - 2.Región de amortiguación o de transmisión (capa límite)
 - 3.Región de turbulencia
 - 4.Pared del conducto o tubo
- t_s = temperatura de la superficie del ducto o tubo
 t_f = temperatura de masa

La figura anterior explica la convección, en la cual, de una pared de un tubo o ducto a una temperatura t_s se transmite calor a un fluido más frío a una "temperatura de masa" t_f (temperatura que alcanzaría el fluido que pasa de un área de la sección transversal del ducto, durante un intervalo determinado de tiempo, al ser colectado y mezclado).

La temperatura de masa es algo más elevada que la más baja en la corriente del fluido. En la subcapa laminar inmediatamente adyacente a la pared, la transmisión de calor se afecta por conducción; en la región de transición, llamada capa de amortiguación, tanto la mezcla por turbulencia y los efectos de conducción, son significativos. En la región de turbulencia, la mayor parte de transferencia ocurre por mezclado.

En el caso de que las corrientes de fluido sean producidas en el seno mismo, en virtud de las diferencias de densidades ocasionadas por las variaciones de temperatura, a la transferencia de calor se le denomina "convección natural".

Cuando las corrientes de fluido son producidas por fuentes externas a la región de transferencia de calor, como por ejemplo, por una bomba o por un ventilador donde entra el sólido y el fluido, a la transferencia se le denomina "convección forzada".

Así pues, la transferencia de calor entre un sólido límite y un fluido, se verifica por medio de una combinación de conducción y convección.

El régimen de transferencia de calor por convección entre un fluido y una superficie sólida, se obtiene de la siguiente relación:

$$q_c = hc A \Delta t \quad ; \quad q_c = hc a (t_s - t_f) = hc a \Delta t \dots \dots \dots (8)$$

q_c = Régimen de transferencia de calor por convección, en Kcal/Hr

hc = Conductancia convectiva térmica unitaria, llamada comúnmente coeficiente de película o de superficie de transmisión de calor convectivo, en Kcal/Hr $m^2 \cdot ^\circ C$

A = Área en m^2 de transmisión de calor.

$\Delta t = (t_s - t_f)$ = En $^\circ C$, diferencia de temperatura entre la superficie y el fluido; generalmente t_f se toma lejos de la superficie (como se muestra en la figura anterior).

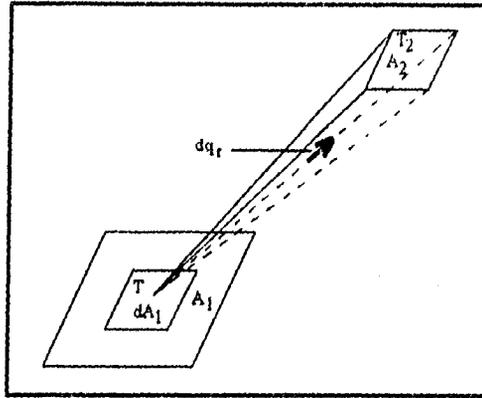
RADIACION: Es un proceso mediante el cual el calor fluye de un cuerpo de alta temperatura a otro de menor temperatura, cuando dichos cuerpos están separados en el espacio y aún cuando entre ellos existe un vacío. El término radiación generalmente se aplica a toda clase de fenómenos de ondas electromagnéticas, pero en transmisión de calor

solamente son de interés aquellos fenómenos que son el resultado de temperatura y pueden transportar energía a través de un medio transparente o del espacio. La energía transmitida de esta manera se denomina "calor radiante".

Los cuerpos emiten continuamente calor radiante y la intensidad de la emisión depende de la temperatura y la naturaleza de la superficie. La energía radiante viaja a la velocidad de la luz, aprox. 300,000 Km/s, y desde el punto de vista fenómeno, se asemeja a la radiación de la luz. Conforme a la teoría electromagnética, la luz y la radiación térmica únicamente difieren en sus respectivas longitudes de onda.

El calor radiante es emitido por un cuerpo en forma de tandas finitas de energía o quanta. El movimiento del calor radiante en el espacio es similar a la propagación de la luz y puede describirse mediante la teoría ondulatoria. Cuando las ondas de radiación encuentran algún otro objeto, su energía es absorbida cerca de la superficie de dicho cuerpo. La transmisión de calor por radiación es más importante entre mayor sea la temperatura del cuerpo.

La siguiente ecuación se aplica a sistemas en los cuales el intercambio de calor radiante se verifica entre superficies de sólidos, como se muestra en la figura:



$$q_r = \sigma A_1 F_A F_E (T_1^4 - T_2^4) \dots \dots \dots (9)$$

Por esta ecuación se tiene: la radiación neta del área de transferencia de la superficie 1 que "ve" a la superficie 2 a través de un medio no absorbente, es proporcional a la diferencia de las cuartas potencias de las temperaturas absolutas de las superficies. El factor de proporcionalidad $\sigma F_A F_E$ puede separarse convenientemente en 3 partes, excepto en algunos problemas que involucran inter-reflexiones, en cuyo caso no es posible dividir el producto $\sigma F_A F_E$ en términos separados.

q_r = Transmisión de calor por radiación en Kcal/h

A = Área de la superficie en m^2

σ = Constante de Stefan-Boltzmann para radiación 5.77×10^{-8}
Kcal/Hr(m^2)(K^4)

F_A = Factor geométrico o de forma, sin unidades, ≤ 1 . Este factor involucra la forma y la posición relativa de las dos superficies.

El valor de $F_A = 1$ puede usarse en los casos de grandes planos paralelos, cilíndricos concéntricos largos o para cuerpos más pequeños en grandes recintos.

F_E = Factor de emisividad, sin unidades, ≤ 1 . Este factor involucra las características de absorción y emisión de las superficies para la radiación y emisión de las superficies para la radiación que existe. Las emisividades y absorciones (ξ) para muchas superficies ordinarias, se dan en tablas.

El valor de F_E para grandes planos paralelos, cilíndricos concéntricos largos, cuerpos grandes encerrados, es:

$$F_E = \frac{1}{1/\xi_1 + 1/\xi_2 - 1} \dots \dots \dots (10)$$

CONDUCTANCIA EQUIVALENTE PARA RADIACION: En ciertos casos en los cuales intervienen otras formas de transmisión de calor además de la radiante, se emplea la conductancia equivalente para radiación; teniéndose entonces:

$$q_r = hr \cdot A \cdot (t_1 - t_2) \dots \dots \dots (11)$$

hr = Conductancia equivalente para radiación, siendo una función del factor "forma-emisividad", así como también lo son las temperaturas del radiador y del receptor.

CONVECCION Y RADIACION COMBINADA: En muchos casos prácticos, es conveniente trabajar considerando la convección y radiación como un solo proceso combinado, utilizando la siguiente ecuación:

$$q_{rc} = h_{rc} \cdot A \cdot (t_1 - t_2) \dots \dots \dots (12)$$

Donde:

q_{rc} = Calor total transmitido por conducción y radiación, en Kcal/h o en BTU/Hr

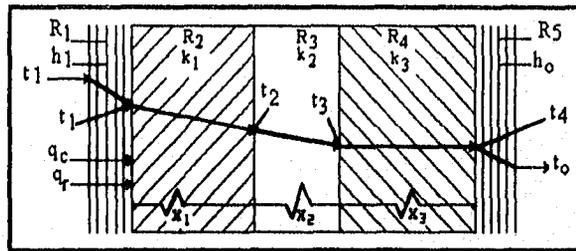
h_{rc} = Conductancia de película por convección y radiación combinadas, en Kcal/h·m·°C

A = Area expuesta, en m^2 o pies²

$(t_1 - t_2)$ = Diferencia de temperatura entre la superficie y el fluido, en °C o °F.

TRANSMISION DE CALOR A TRAVES DE UNA PARED

PLANA, COMPUESTA DE DIVERSOS MATERIALES: Refiriéndonos a la ecuación (2), al término K/L se le llama "coeficiente de conductancia de película o de superficie" para el caso de películas de fluido, acostumbrándose designarlo por la literal "f" o por la "h". Nosotros utilizaremos el símbolo "h". $Kcal/h \cdot m^2 \cdot ^\circ C$



Donde:

h_i = Coeficiente de conductancia de la película interior

h_o = Coeficiente de conductancia de la película exterior

k_1, k_2, k_3 = Conductividades térmicas respectivas de cada material

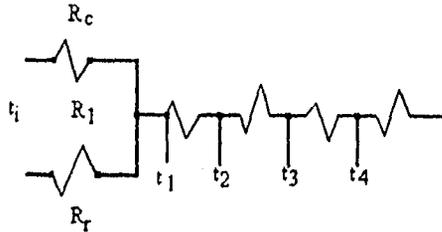
R_i = Resistencia térmica combinada ó efectiva de la película de

fluido.

R_c = Resistencia térmica de la película de fluido

R_r = Resistencia térmica por radiación, de la película de fluido.

$$\frac{1}{R_i} = \frac{1}{R_c} + \frac{1}{R_r} = \frac{R_r + R_c}{R_r \cdot R_c} \dots \dots \dots R_i = \frac{R_r \cdot R_c}{R_r + R_c} \dots \dots \dots (13)$$



El régimen de calor q_{rc} es el mismo a través del área considerada para cada uno de los materiales de la pared compuesta:

$$q_{rc} = h_i \cdot A(t_i - t_1);$$

Despejando los paréntesis (\$): $(t_1 - t_1) = q_{rc} / h_i \cdot A = q_{rc} \cdot R_1$

$$q_{rc} = K_1 \cdot A / x_1(t_1 - t_2); (\$); (t_1 - t_2) = q_{rc} / K_1 \cdot A = q_{rc} \cdot R_2$$

$$q_{rc} = K_2 \cdot A / x_2(t_2 - t_3); (\$); (t_2 - t_3) = q_{rc} / K_2 \cdot A = q_{rc} \cdot R_3$$

$$q_{rc} = K_3 \cdot A / x_3(t_3 - t_4); (\$); (t_3 - t_4) = q_{rc} / K_3 \cdot A = q_{rc} \cdot R_4$$

$$q_{rc} = K_4 \cdot A / x_4(t_4 - t_5); (\$); (t_4 - t_5) = q_{rc} / K_4 \cdot A = q_{rc} \cdot R_5$$

Sumando miembro a miembro las ecuaciones de la columna derecha:

$$t_1 - t_0 = q_{rc}(R_1 + R_2 + \dots + R_n)$$

$$q_{rc} = \frac{t_i - t_0}{R_1 + R_2 + R_3 + R_4 + R_5} = t_i - t_0 / R_T \dots \dots \dots (14)$$

$$q_{rc} = \frac{t_1 - t_0}{\sum_{n=1}^{n=5} R_n} \dots \dots \dots (15)$$

COEFICIENTE GLOBAL DE TRANSMISION DE CALOR,

"U": En el diseño de sistemas de acondicionamiento de aire o sistemas de

calefacción para diversos tipos de edificios, se requiere el conocimiento de las propiedades térmicas de los muros, techos, pisos, etc., y en general, de las que podemos llamar "barreras".

El régimen de calor que fluye a través de la barrera, usualmente se calcula considerándolo como régimen permanente, a temperaturas de diseño especificadas.

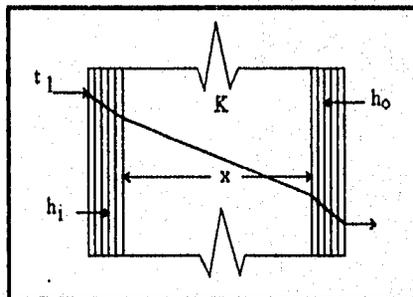
Para barrera determinada a condiciones específicas, al régimen de calor se le designa por el símbolo "U" y se le llama "coeficiente global de transmisión de calor".

La R_T al flujo de calor a través de una barrera, es igual a:

$$R_T = R_1 + R_2 + R_3 + R_4 + \dots + R_n \dots \dots \dots (16)$$

Donde: $R_1, R_2, R_3, \text{etc.}$, son las resistencias respectivas de cada uno de los materiales que constituyen la pared.

Para una pared plana, sencilla, de material homogéneo, con una conductividad K , espesor x , y coeficiente de película h_i interior y h_o exterior:

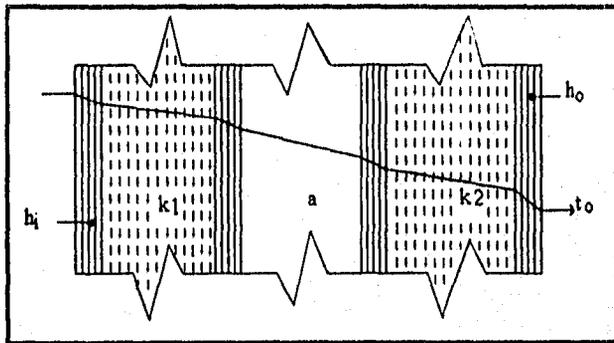


$$R_f = R_1 + R_2 + R_3, \dots (17)$$

$$R_f = \frac{1}{h_i} + \frac{x}{K} + \frac{1}{h_o} \dots (18)$$

$$U = \frac{1}{R_f} \dots; U = \frac{1}{1/h_i(x/K)1/h_o} \dots (19)$$

Para una pared compuesta de diversos materiales:



$$U = \frac{1}{R_f} \dots (20)$$

$$U = \frac{1}{\frac{1}{h_i} + \sum \frac{x}{K} + \frac{1}{h_o}} \dots (21)$$

Para una pared con espacio de aire, consistiendo de 2 materiales homogéneos, de conductividades K_1 y K_2 , espesores x_1 y x_2 , respectivamente, y separados por un espacio de aire de conductancia "a":

$$U = \frac{1}{\frac{1}{h_i} + \frac{x_1}{K_1} + \frac{x_2}{K_2} + \frac{1}{a} + \frac{1}{h_o}} \dots (22)$$

Para cierto tipo de materiales de construcción de secciones no uniformes o irregulares, como en el caso de azulejo hueco ó tabique hueco ó block hueco de concreto, se requiere emplear la conductancia "C" como

unidad de sección, tal como se manufactura, en el lugar de la conductancia "K".

La resistencia 1/C, de la sección, se sustituye en lugar de x/K en las ecuaciones (16), (17), (18) y (19).

COEFICIENTE DE PELICULA "h": Depende del tipo de superficie y de la velocidad del viento sobre la superficie.

EN EL SISTEMA METRICO:	TIPO DE SUPERFICIE
$h = 6.8 - 0.85v \text{ Kcal/h}\cdot\text{m}\cdot^{\circ}\text{C}$	Muy lisa
$h = 7.8 + 0.90v \text{ Kcal/h}\cdot\text{m}\cdot^{\circ}\text{C}$	Madera lisa y aplanado
$h = 9.8 + 1.20v \text{ Kcal/h}\cdot\text{m}\cdot^{\circ}\text{C}$	Concreto colado
$h = 10.3 + 1.50v \text{ Kcal/h}\cdot\text{m}\cdot^{\circ}\text{C}$	Superficies ásperas de estuco

III.-ACONDICIONAMIENTO DE AIRE EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

III.1) REQUERIMIENTOS FARMACEUTICOS SEGUN BPM'S

El requisito principal para poder vender productos farmacéuticos para consumo en los E.U., es cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM's) o Good Manufacturing Practices (GMP's).

Las zonas que constituyen el bloque para la preparación de productos asépticos, se clasifican en base al conteo de partículas por ft³ de aire:

AIRE CLASE 100: Contiene no más de 100 partículas viables y no viables/ ft³ (3.5 ℓ) de un tamaño igual o mayor de 0.5 µm y no contiene partículas iguales o mayores de 5µm. Esta es la calidad del aire que resulta por su tratamiento con filtros HEPA (por sus siglas en inglés: High Efficiency Particulate Air) y flujo laminar.

AIRE CLASE 1,000: Contiene no más de 1,000 partículas viables y no viables / ft³ (35/ℓ) de un tamaño mayor o igual de 0.5 µm y un máximo de 7 de 5 µm en igual volumen.

AIRE CLASE 10,000: Contiene no más de 10,000 partículas viables y no viables / ft³ (350/ℓ) de 0.5 µm y mayores, de las que solo 70 podrán ser de 5 µm ó más.

AIRE CLASE 100,000: La cuenta no excede de 100,000 partículas viables y no viables / ft³ (3500/ℓ) de 0.5 µm y mayores, de las que podrá haber hasta 700 de 5 µm y mayores. Así se define a la sala simplemente limpia.

Una clasificación de los límites de clase de aire, se muestran en la siguiente tabla del Federal Standard 209E. Los límites de clase se dan para cada nombre de clase. Los límites designan concentraciones específicas (partículas por unidad de volumen) de partículas en el aire con tamaño igual o mayor que el tamaño de partículas mostradas. Los límites de clase mostrados en la tabla, están definidos con propósitos clasificatorios únicamente y no necesariamente representan la distribución de tamaño que se encontraría en cualquier situación particular:

Nombre de clase		Límites de Clase									
		0.1 μm		0.2 μm		0.3 μm		0.5 μm		5 μm	
		Unidades de Volumen									
SI	INGLESAS*	(m^3)	(ft^3)	(m^3)	(ft^3)	(m^3)	(ft^3)	(m^3)	(ft^3)	(m^3)	(ft^3)
M1		350	9.91	75.7	2.14	30.9	0.875	10.0	0.283	-	-
M1.5	1	1240	35.0	265	7.50	106	3.00	35.3	1.00	-	-
M2		3500	99.1	757	21.4	309	8.75	100	2.83	-	-
M2.5	10	12400	350	2650	75.0	1060	30.0	353	10.0	-	-
M3		35000	991	7570	214	3090	87.5	1000	28.3	-	-
M3.5	100	-	-	26500	750	10600	300	3530	100	-	-
M4		-	-	75700	2140	30900	875	10000	283	-	-
M4.5	1000	-	-	-	-	-	-	35300	1000	247	7.0
M5		-	-	-	-	-	-	100000	2830	618	17.5
M5.5	10000	-	-	-	-	-	-	353000	10000	2470	70.0
M6		-	-	-	-	-	-	1000000	28300	6180	175
M6.5	100000	-	-	-	-	-	-	3530000	100000	24700	700
M7		-	-	-	-	-	-	10000000	283000	61800	1750
								0			

* PARA NOMBRAR Y DESCRIBIR LAS DISTINTAS CLASES, SE DA PREFERENCIA A NOMBRES DEL SISTEMA INTERNACIONAL Y UNIDADES DEL MISMO, Y DE CUALQUIER MANERA, SE PUEDEN UTILIZAR UNIDADES INGLESAS.

Los límites de concentración para clases intermedias pueden calcularse de forma aproximada, con la siguiente ecuación:

$$\text{partículas}/m^3 = 10^M (0.5/d)^{22}$$

Donde M es la designación numérica de la clase, basada en Unidades Internacionales y d es el tamaño de partículas en micrómetros, o:

$$\text{partículas}/ft^3 = N_c (0.5/d)^{22}$$

Donde: N_c es la designación numérica de la clase basada en unidades Inglesas.

El Federal Standard 209C de E.U., propone áreas clase 1 y 10 y otras definidas como necesarias. Se eligió un juego de partículas (tamaño y cantidad) para definir las clases, así como el número de puntos necesarios para certificación (por muestreo) y los volúmenes mínimos para el mismo, además, saber que el muestreo debe ser tanto inicial como periódicamente. Esta verificación requiere de conteo de partículas y que los instrumentos de medición se calibren periódicamente. Así, se establecen tanto límites estadísticos, como criterios para ajustarse a los límites de las clases de áreas.

Una instalación moderna de producción aséptica, involucra una serie de zonas ó regiones de diferentes grados de "limpieza", diseñadas para crear barreras ante el posible ingreso de contaminantes de medios ambientes exteriores y no controlados a las regiones más críticas, en donde los productos asépticos son manipulados.

Los tipos de ambiente de manufactura y sus correspondientes sistemas de filtración, incluyen los siguientes:

1) AMBIENTES NO CONTROLADOS: Areas en las que no se requiere el control de contaminantes y los únicos requerimientos de control son aquellos

referidos al confort personal. Esto normalmente se consigue con un sistema central de calentamiento, ventilación y acondicionamiento de aire (HVAC: Heating, Ventilation and Air Conditioning, por sus siglas en inglés) y sistemas de filtración de aire de baja eficiencia. Actualmente se utilizan en las áreas de oficinas de Plantas Farmacéuticas

2) **AMBIENTES CONTROLADOS:** Areas con requerimientos moderados de control de contaminantes, en las cuales el nivel de contaminantes en el aire está definido específicamente, ya sea por rango de tamaño, naturaleza ó concentración de contaminantes, pero no es necesario un control estricto sobre aquellos generados por el personal, materiales, equipo, etc.. Las condiciones de confort son determinadas por personal de operaciones.

3) **AMBIENTES CRITICAMENTE CONTROLADOS:** Areas con requerimientos de control de contaminantes estricto, en los cuales, el aire de alimentación, los materiales, equipo y personal, son controlados para mantener la contaminación del aire dentro de un nivel definido de limpieza; en general, este tipo de áreas se conocen como "áreas estériles".

Dentro del área estéril, se tienen las siguientes áreas clasificadas como:

a) **CRITICAS:** Aquellas en las que están expuestos el producto, los contenedores y/o el material de empaque primario al ambiente del cuarto. Se requiere de aire clase 100 y flujo laminar.

b) **GENERALES O ADYACENTES AL AREA CRITICA:** Areas dentro del área estéril, anexas al o a las áreas críticas. Se requiere aire clase 1,000 ó 10,000.

En el área estéril se pueden efectuar el envase y cerrado de los medicamentos a procesar, o bien, operaciones tales como el mezclado, liofilización u otras.

Los requerimientos del área estéril varían de acuerdo con las operaciones que se realizan en ella y pueden ser de dos tipos: de construcción y ambientales.

1) DE CONSTRUCCION:

a) **DIMENSIONES:** Tales que permitan en forma desahogada, el desempeño de los trabajos que deben llevarse a cabo en ellas, deberán tomarse en cuenta las dimensiones de los equipos que en ella operan, los espacios necesarios para la acumulación temporal de materiales, libre tránsito de personal que trabaje en la zona y cualquier otro factor relevante, para evitar el riesgo de que las materias primas, los materiales de acondicionamiento y los materiales en proceso se confundan, mezclen o contaminen entre sí.

Las BPM's demandan procedimientos de control de contaminación adecuados, los cuales deben reflejarse en el diseño, construcción y operación de sistemas de control del medio ambiente y específicamente en sistemas de manejo, filtrado y distribución de aire, diseño de edificios y características de la construcción.

La idea central en el concepto de las BPM's, es "construir la calidad a lo largo de todo el proceso de manufactura". Aunque se aplica a la manufactura de un producto farmacéutico, este concepto puede ampliarse a cualquier sistema que esté relacionado o interactuando con esta producción.

b) **LOCALIZACION:** Tal que permita en forma racional el flujo de materiales (envases primarios, materias primas, soluciones estériles y productos terminados) y de personal, siempre en un solo sentido, evitando flujos encontrados.

c) **TERMINADOS:** Pisos, paredes y techos deben contar con superficies construidas sin depresiones o huecos, con un mínimo posible de bordes salientes; las uniones pared-piso, pared-techo y pared-pared, deberán estar terminadas con curvas

de "media caña" sanitarias. Para facilitar su limpieza, las paredes, pisos y techos, deberán estar recubiertos con materiales resistentes a los agentes químicos desinfectantes, de fumigación y de limpieza, a fin de que con su uso continuado no se genere eventualmente material particulado, lo que se logra mediante el uso de polímeros de alta resistencia (resinas epóxicas, acrílicas y de poliuretano) y manteniendo una superficie lisa, continua e impermeable.

Los techos falsos deberán estar adecuadamente sellados para evitar en forma total la entrada de contaminantes.

Puertas y ventanas deberán estar emparejadas con las paredes para reducir al mínimo repisas donde se pudieran acumular contaminantes. El espesor de los vidrios de éstas, debe ser tal, que garantice su resistencia. Las puertas deben ajustar con sus marcos, tanto la parte superior como la inferior de los mismos

Las ventanas no tendrán posibilidad de abrirse y el vidrio se ajustará con cordones de goma. Los vidrios, como el marco para su aplicación, serán de ángulos redondeados y las juntas lisas, de modo tal que no ofrezcan uniones donde puedan albergarse partículas. Las ventanas internas serán sencillas (un solo vidrio) y las que comunican con el exterior serán dobles. El grosor aconsejable es de 6.4mm, salvo cuando se aumenta el potencial de ruptura en que es recomendable un vidrio reforzado. Una buena cantidad de ventanas disminuirá los movimientos de los operarios entre los ambientes y facilita la supervisión de todas las operaciones desde adentro y desde afuera.

Los difusores de entrada de aire y las rejillas de retorno deberán estar a "paño" con techos y paredes. Las lámparas y los filtros terminales, deberán estar empotrados al plafón para sellar su perímetros exteriores con silicón.

La iluminación de los cuartos deberá ser tal, que con un turno normal de 8Hs de trabajo, no cansé la vista de los operarios o analistas que allí trabajen.

Las tuberías de agua, vacío, aire y otros servicios, así como los ductos con cables de energía eléctrica y servicios de aire, deberán ser instalados en forma oculta, de manera que no corran a través de las paredes expuestas del interior del cuarto, lográndose con ello, que en dichas paredes aparezcan únicamente las salidas correspondientes a cada servicio y la tubería de procesos o productos, deberán ser exteriores. Todas las tuberías fijas deberán estar identificadas respecto al material que conducen, para ello, deben emplearse letreros, código de colores o la combinación de ambos.

Cualquier canal abierto deberá ser poco profundo para facilitar su limpieza.

Los bancos, asientos ó muebles, deben ser de acero inoxidable (para que no liberen partículas), sin armarios ni cajones y su contacto con el piso debe ser mínimo para facilitar su limpieza.

Los conductos para los fluidos, aire comprimido, vacío, gas, etc., deben estar empotrados en las paredes o convenientemente protegidas para evitar contaminación por partículas, con sus salidas de fácil acceso y los controles manuales se manejarán desde el exterior de la sala.

El área debe estar provista de una o varias puertas de seguridad para la salida de personal en caso de emergencia. Las puertas deben ser diseñadas de manera que no permitan acumulaciones de polvo.

Los materiales que ingresan al cuarto limpio, serán sólo aquellos que sirvan para efectuar el proceso del producto farmacéutico (envases primarios, producto a granel ó producto terminado).

En el caso de materiales que así lo requieran, se les dará un tratamiento de despirogenización.

Siendo la esterilización el último paso antes de entrar al área estéril, se recomienda que el ingreso de envases primarios esterilizados sea a través de hornos (o tuneles de esterilización) y/o autoclaves dotados con doble puerta. Los recipientes no se abrirán sino hasta el momento de su uso, dándoles un período máximo de espera de 48-72Hs, transcurrido el cual, si no han sido abiertos, deberán ser esterilizados nuevamente.

No es permisible la presencia de contenedores de cartón o materiales similares dentro del área estéril, debido primordialmente a la gran cantidad de partículas que éstos puedan dejar escapar al ambiente aséptico.

Para la introducción de un líquido al área estéril, éste deberá ser filtrado en condiciones de esterilidad y la parte distal del filtro terminará dentro del área estéril, ya sea en un recipiente estéril para graneles o bien, en el sistema de llenado de la maquinaria utilizada. Dependiendo de la naturaleza del líquido, éste recibirá una esterilización terminal o bien, finalizar su proceso en el momento de efectuar el llenado y cerrado del contenedor.

Los servicios de energía eléctrica tendrán la capacidad adecuada para hacer frente a los requerimientos de operación, evitando sobrecarga en las líneas; así como permitir conectar a tierra los diferentes equipos que operan en el área estéril y que así lo requieran.

El producto terminado será identificado de inmediato y deberá abandonar el área estéril lo más rápido posible, a fin de evitar acumulaciones innecesarias de materiales dentro de las zonas de trabajo.

El hardware para el control de los sistemas del medio incluye: equipos para movimiento de aire (inyectores, ventiladores, etc.) sistemas de enfriamiento y calentamiento de aire; red de distribución de aire; equipos de filtración de aire; equipos de control de temperatura y humedad; equipos para control de presurización y sistemas de control.

La unidad de manejo de aire puede describirse como el centro del sistema de HVAC. Esta pieza de equipo contiene los ventiladores de alimentación y retorno, serpentines de enfriamiento y calentamiento, humidificadores y algunas etapas de filtración de aire, así como sistemas de control que regulan el desempeño de cada uno de los componentes.

Los sistemas centrales utilizados para áreas controladas, normalmente operan en el formato definido como sistemas de enfriamiento aire-aire o aire-agua. Como regla, los ambientes críticos tienen un sistema de manejo de aire especialmente para ellos (incluyendo todos los componentes requeridos para control de humedad y temperatura, limpieza del aire y presurización), aún cuando los medios para el enfriamiento y calentamiento no sean centralmente generados. Una de las razones por la cual este concepto prevalece, es el hecho de que las áreas críticas generalmente se encuentran en espacios aislados dentro de un edificio más grande, en el cual, los requerimientos de limpieza y de otros parámetros de control ambiental ya han sido establecidos, de manera que los requerimientos de calentamiento y enfriamiento, dentro del ambiente controlado, no son seriamente afectados por condiciones exteriores, permitiendo un control ambiental mejor y más preciso.

Los requerimientos de calentamiento y enfriamiento se calculan en base al uso futuro del ambiente controlado y determinarán el tipo, tamaño y naturaleza del equipo en la unidad de manejo de aire.

Un sistema de manejo de aire central, generalmente es definido como el sistema primario y el sistema autocontrolado o unidades de flujo laminar son el sistema secundario.

2) AMBIENTALES:

Las condiciones de humedad y temperatura, son las mismas para las 3 clases de ambientes:

A) **HUMEDAD:** Esta es importante sobre todo en la elaboración de polvos. Un promedio de 45% con $\pm 10\%$ para el caso general y $\pm 5\%$ para las elaboraciones sensibles a la humedad del ambiente. Por arriba de este límite, se corre el riesgo de que se oxiden los metales y por debajo del mismo, la humedad estática que se acumula sobre las superficies aislantes acarrea inconvenientes. Esta se regula pasando el aire por cambiadores de calor, deshumidificadores, etc.

B) **TEMPERATURA:** En general, será la de confort, entre 19-25°C, con variaciones de 2.5°C para los casos corrientes y no más de 0.25°C para las operaciones sensibles a la temperatura. Su regulación se logra pasando el aire por serpentines calientes o refrigerados.

C) **CLASE DE AIRE:** Para un área estéril se recomienda un aire clase 100 sin personal ni equipo en movimiento, pero esto puede variar de acuerdo con los requerimientos del producto en proceso. Para alcanzar la clase 100 o menor, se recomienda el empleo de módulos de flujo laminar vertical u horizontal, según la naturaleza del proceso.

La cantidad de aire de repuesto variará de acuerdo a la naturaleza de los procesos que se lleven a cabo en el área estéril y el confort del personal.

Las condiciones higiénicas del local de manufactura, se mantendrán en orden, de acuerdo con procedimientos escritos y programas de limpieza específicos, ya que repercutirán en los productos que se elaboren en él.

El aire filtrado deberá operar en el área estéril las 24hs durante los 7 días de la semana. En caso de interrupción, deberá haber un período de purga antes de reiniciar las labores. Debe tenerse en mente que es necesario medir el flujo total de aire y la caída de presiones en los filtros a fin de determinar el funcionamiento y estado correcto de los mismos.

D) FLUJO LAMINAR: Este, a grandes rasgos, consiste en mover el aire en forma unidireccional a baja velocidad, semejando un pistón que barre todo lo que encuentra a su paso, así, se evitan las turbulencias que en los espacios confinados pueden mantener partículas en suspensión.

El Federal Standard 209 (FS 209) lo define como "flujo de aire al cual la totalidad del aire de una zona se desplaza a una velocidad uniforme, a lo largo de líneas paralelas de flujo con el mínimo de turbulencia". Existen tres tipos de instalaciones para flujo: El vertical, donde el aire se desplaza del techo al piso; el horizontal, donde el aire va de una pared a la opuesta; y el mixto, donde el aire va de una pared al piso o del techo a la pared justo por arriba del nivel del suelo.

La norma FS 209 establece para el flujo vertical, una velocidad de 90 pies/min (0.35-0.45 m/s), como la necesaria para la eliminación de las partículas del aire sin afectar el confort del operador. Su eficiencia se mide por el número de partículas inertes en suspensión y no por el de microorganismos, pues éstos son adsorbidos por las partículas de polvo y se conducen como tales. Cualquier partícula que el personal libere, se elimina de la zona de trabajo. Sus ventajas sobre los métodos tradicionales, son las siguientes: a) provee un aire ultralimpio no turbulento; b) permite recirculación del aire; c) elimina la contaminación cruzada, y d) dentro de cierto

límites, permite alguna "libertad" respecto a las rígidas normas que se imponen al operador en las zonas asépticas.

Un patrón de flujo laminar se obtiene al introducir aire uniformemente a velocidades bajas en un espacio confinado por cuatro lados y a través de una abertura igual al área de la sección cruzada del espacio. Este flujo sigue trayectorias predecibles, y aunque la presencia de objetos ó personas pueden romper algunos patrones de flujo, los que no se rompen, transportan los contaminantes, mismos que tienden a permanecer en un estrato hasta su eliminación.

Por lo general, una profusa flora bacteriana no patógena vive en el aire, a la que se suma a veces una flora accidental patógena, sobre todo en los lugares frecuentados por seres vivos. Esta flora patógena no sobrevive mucho tiempo en el aire.

El flujo deberá estar diseñado para remover partículas generadas por presencia de personal y para prevenir la redeposición o resuspensión de partículas depositadas sobre alguna superficie (especialmente el piso).

Los cuartos de llenado usan flujo laminar vertical con retornos en las paredes. El banco de filtros HEPA, usualmente está de 1-1.5m por encima de la línea de llenado. Generalmente los operadores se mantienen alejados de esta línea, tanto como sea posible, y el flujo hacia los contenedores se mantiene laminar. El flujo laminar horizontal no es práctico para la manufactura farmacéutica, ya que el personal y el equipo destruyen la laminaridad del aire limpio.

Los flujos de aire filtrado a través de filtros HEPA, usualmente son medidos por medio de anemómetros de "cable caliente". El flujo de aire causado por una persona en movimiento, puede ser $>27.4\text{m/min}$ ($>90\text{ ft/min}$), por lo que parece ser ventajoso tener flujos HEPA más altos.

En teoría, la eficiencia del filtro en la retención de partículas será menor al incrementar el flujo (velocidad de flujo/unidad de área del filtro). A menor flujo, mayor eficiencia del filtro en la retención de partículas. Aunque esto es cierto también para filtros HEPA, es necesario un flujo de aire suficientemente alto para arrastrar las partículas suspendidas rápidamente.

La turbulencia inducida por el personal, puede ser minimizada por medio de paredes o cortinas plásticas (tiras transparentes traslapadas, angostas o anchas, suspendidas a los lados del banco de filtros HEPA) que aseguran el flujo laminar hasta que una persona mueva las cortinas y modifique el patrón del flujo de aire. Un sistema de succión cercana al borde delantero de la estación de llenado, reduce la turbulencia.

E) MOVIMIENTO DE PERSONAL: Debido a que éste genera microorganismos (aún utilizando ropas estériles), turbulencias en el flujo laminar HEPA e introducción de organismos no deseables, la cantidad de personal en esta área, debe ser mínima, además de estar capacitados para permanecer alejados de la zona crítica y abstenerse de efectuar acción alguna a menos y hasta el momento en que ésta sea indispensable. El personal en movimiento provoca el desprendimiento de partículas y microorganismos adheridos al piso o a otras superficies.

Las zonas de recirculación, en donde son atrapadas partículas en un área estéril, usualmente son inducidas por obstáculos y localizadas detrás de los mismos, donde los gradientes de velocidad son mayores. Por esta razón, la consideración más importante en el diseño de áreas estériles, es la de minimizar las velocidades locales muy altas.

F) BALANCE DE PRESIONES: Presión positiva de 0.25 cm en columna de agua ($0.1 \text{ plg } H_2O \times 249.0889 = 24.91 \text{ N/m}^2 = 24.91 \text{ Pa}$).

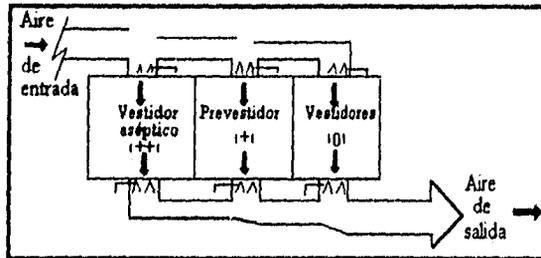
Un área estéril puede estar constituida por varias zonas, cada una con diferentes necesidades de control de contaminantes. Cada zona debe ser mantenida a una presión estática mayor que la atmosférica y mayor respecto a la de espacios cerrados adyacentes, según sus requerimientos de limpieza, para prevenir infiltración desde áreas menos controladas, existiendo así, presiones diferenciales y asegurando un flujo desde los espacios más limpios a los que tienen estándares más bajos. Las puertas de dos zonas adyacentes no se pueden abrir al mismo tiempo. Al existir control de la contaminación de partículas provenientes del exterior a través de zonas y vestidores presurizados, es esencial tener un flujo de materiales de una sola vía única.

El sistema de alimentación de aire deberá tener la capacidad de generar en cada zona una sobrepresión de aire de 1.00 a 1.25 mm en columna de agua (9.8 a 12 Pa), respecto al de la zona adyacente inmediata, tomando siempre como núcleo central el área estéril.

Deberá contarse con sistemas que midan la sobrepresión de aire respecto a las zonas adyacentes (manómetros de presión diferencial) y de preferencia contará con un sistema de alarma que indique cuándo aquella se encuentra fuera de límite. Además, el equipo empleado deberá calibrarse periódicamente.

CONTROL DE PRESION EN CUARTOS: Diseño y control de sistemas "Air-side": la dirección del flujo del aire funciona como barrera secundaria entre áreas físicas que requieren de cierto grado de separación, normalmente entre áreas limpias ó estériles y áreas "sucias" y es obtenida por presión relativa entre cuartos para dirigir el flujo de aire. Esta tarea puede realizarse por medio de 3 métodos básicos:

1) Controles de volumen fijo de aire: por medio de controles manualmente ajustables se establece la dirección de flujo de aire:



Este método aún se utiliza en sistemas relativamente simples con flujos de aire de entrada y salida estables. Sus mayores ventajas son: simplicidad, bajo costo y relativa facilidad para el mantenimiento y validación. Desventajas: no trabajan bien cuando existen condiciones dinámicas de variación (campanas, cabinas de seguridad, filtros, etc.).

Respecto a la presión de referencia, en la mayoría de los casos existen partes o zonas críticas del edificio (zonas de la mayor o menor presión).

Valor por encima de la presión atmosférica (referencia):

- - 1.3 mm en columna de agua (-0.05 in)
- 0 (referencia) = Atmosférica
- + = + 1.3 (+0.05 in)
- ++ = + 2.5 (+0.10 in)
- +++ = + 3.3 (+0.13 in)
- ++++ = + 4.1 (+0.16 in)
- +++++ = + 5.3 (+0.21 in)

SISTEMAS DE "SEGUIMIENTO" DEL FLUJO: Un sistema automatizado de control mide y compara las velocidades de flujo de retorno y de ingreso o alimentación. Utilizando estaciones de medición de flujo en el ducto, el sistema puede mantener un volumen fijo de entrada o de retorno y comparando ambos, él mismo mantiene un diferencial fijo entre cualquiera de los valores medidos. Estos

sistemas son independientes de la presión respecto a los niveles de filtración del HVAC.

Inconvenientes: Son complicados y caros de instalar. La diferencia entre volúmenes de flujo, no necesariamente se iguala a la presión estática del cuarto y no puede conocerse ésta última hasta que el cuarto está terminado. Un solo panel de control no puede usarse para múltiples cuartos a diferentes presiones. La mayoría de las estaciones de flujo volumétrico de aire son muy sensibles a su localización física dentro de los ductos, por lo que las evaluaciones y validaciones se vuelven difíciles. Existe acumulación de errores de los equipos. En general, este sistema no se recomienda para cuartos o áreas críticas ó altamente sensibles.

En el dibujo siguiente:

VP = Presión-Velocidad

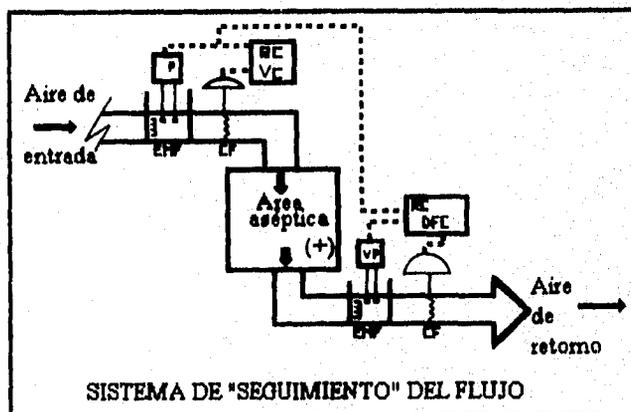
RC-VC = Receptor-Controlador de Volumen Constante

EMF = Estación de Medición de Flujo (aire)

CF = Controladores de Flujo

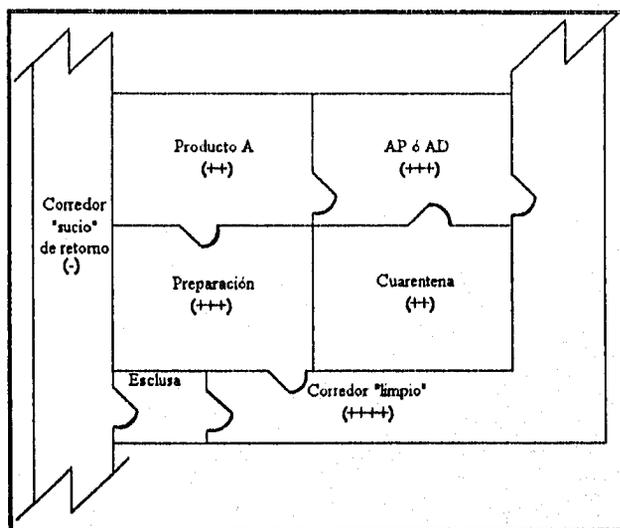
RC-DFC = Receptor Controlador de Diferencial de Flujo Constante (en m^3/min = tasa de flujo volumétrico del aire)

FLUJO (m^3/min) (Aire de entrada-aire de retorno = $\Delta m^3/min$)



SISTEMAS DE PRESION DEL CUARTO: Este es uno de los métodos más efectivos de control. En cierto momento de tiempo y para cualquier cuarto acoplado al HVAC, a mayor volumen de aire administrado y menor cantidad de aire de retorno, mayor será la presión del cuarto. Lo contrario también es cierto para el caso de presión negativa.

DISPOSICION TIPICA

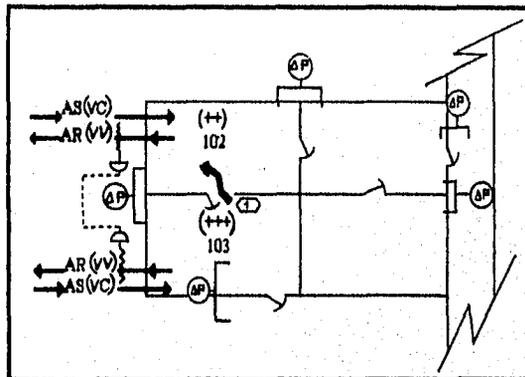


AP ó AD= Almacenamiento Provisional ó Área de Distribución

Básicamente puede ejercerse control sobre la presión del cuarto por dos métodos: uno intenta determinar y controlar presiones diferenciales entre cuartos, mientras que el segundo mide presiones individuales de cada cuarto y ejerce un control respecto a una referencia común.

DETERMINACION DE PRESION DIFERENCIAL DIRECTA: En este caso, debe mantenerse una presión positiva en relación a los cuartos adyacentes y a los

corredores del mismo. Si existen varias relaciones de presión que deben ser mantenidas, el sistema deberá, ya sea disminuir el aire de retorno del cuarto a mayor presión positiva o incrementar el volumen del aire de retorno del cuarto con menor presión positiva, de manera que el sistema sea suficientemente "lógico" para determinar cuál de las válvulas o controles manejar primero y cuál después. Es claro que al activarse los sensores de estos dos cuartos, otros sensores también serán activados en cuartos adyacentes, y ésto provoca una reacción en cadena. Los controles de los cuartos se vuelven entonces inestables y "pelean" unos contra otros, provocando problemas.



DISPOSICION TIPICA CON DETECCION DE PRESION DIFERENCIAL

Donde:

ΔP : Dispositivo detector (ΔP)

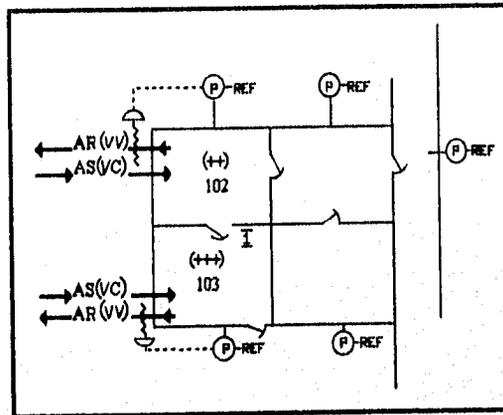
AR(VV): Aire de retorno (Volumen Variable)

AS(CV): Aire Suministrado (Volumen Constante)

p : Dispositivo detector (Presión "p" relacionada a la presión de referencia)

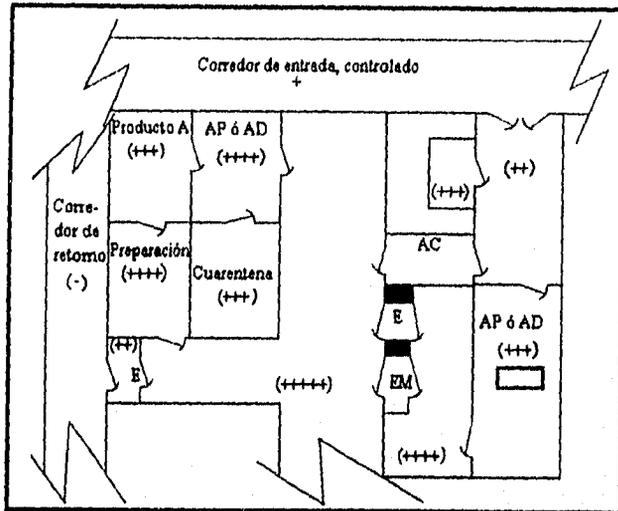
(1) : Símbolo de identificación de puerta.

DETERMINACION DE PRESION ESTATICA INDIVIDUAL POR CUARTO: En este caso, la medición es por separado e independiente y ejerciendo medio de control sobre ésta, refiriéndola a una presión de referencia común. Aún cuando las presiones están relacionadas entre sí, cada sensor de control y cada "circuito" de control actúa independientemente y no provoca una acción-reacción con los controles de los cuartos adyacentes.



DISPOSICION TIPICA CON DETECCION DE PRESION ESTATICA

Respecto a la presión de referencia, en la mayoría de los casos existen partes o zonas críticas del edificio (zonas de la mayor o menor presión).



DISPOSICIÓN TÍPICA MOSTRANDO GRADIENTES DE PRESION EN LAS DIFERENTES AREAS.

- AC : Autoclave
- E : Esclusa
- EM : Esclusa para Material (Pass-Through)
- AP ó AD: Almacenamiento Provisional ó Area de Distribución

Debido a que es generalmente deseable mantener la mayor parte de las zonas "normales" a una presión atmosférica o ligeramente mayor, parece ser lógico utilizar la presión atmosférica (P_{atm}) como presión de referencia. La diferencia std o normal entre dos cuartos adyacentes es de 1.3 mm/columna de agua con un mínimo de 0.8 mm/columna de agua. Un diferencial de presión superior al indicado provocará fugas excesivas del aire y problemas con la operación de las puertas; el plano del arreglo del piso de la planta debe considerar un vestíbulo como esclusa en un nivel intermedio de presión. La exactitud y desempeño de este método, depende directamente de los sensores de control, aparatos y componentes del mismo.

Los sistemas HVAC (de uno de los ventiladores), tienen el objetivo de controlar la cantidad de aire que entra y sale en los cuartos o su flujo y la presión en los mismos.

G- REQUISITOS DE OPERACION: El personal constituye la mayor fuente de partículas del aire, por lo que debe estar consciente de lo que significan aire y elaboración estériles, así como de las responsabilidades que le caben en cuanto a su propia higiene.

El personal que opera dentro del área estéril, debe tener la preparación suficiente y recibir continuamente capacitación adecuada de las operaciones que deban efectuar: cómo vestir el uniforme (manual con la rutina correspondiente), la forma de moverse (pausada y sin realizar movimientos bruscos; no hacer movimientos sobre el equipo de trabajo y sólo si es necesario, dar la vuelta) y cómo actuar en casos de emergencia, definiendo sus responsabilidades, etc. Esta información deberá ser impartida por personal capacitado para ello. Debe hacerse consciente de que los filtros absolutos y los equipos de flujo laminar y demás controles, han sido una gran ayuda, ó más aún, son indispensables para mejorar las condiciones ambientales en las zonas estériles, pero que su utilidad queda siempre supeditada al correcto desempeño del personal en el área, ya que éste sigue siendo la mayor fuente de contaminación, como lo indican las mediciones de control ambiental con y sin personal operando en el área.

Ninguna persona podrá entrar al área estéril sin la autorización del supervisor. Sólo podrá operar en el área estéril, personal que goce de completa salud, la cual se comprobará al someterse a exámenes médicos que así lo certifiquen.

Hablarán únicamente lo necesario y si lo hacen, será fuera de la campana de flujo laminar y la comunicación al exterior o al interior del área, deberá hacerse a través del interfón y no por puertas o túneles.

El uniforme deberá ser esterilizado antes de ser usado por el personal y deberá ser repuesto por otro sin utilizar y estéril si el personal abandona temporalmente el área estéril y regresa de nuevo a la misma, utilizando un cubículo anexo que sirva como vestidor. Previo a esta operación, el personal deberá haber eliminado cualquier cosmético facial, así como el esmalte de uñas y se retirarán todas las alhajas. Deberá usar las uñas recortadas a fin de no perforar los guantes y seguir el procedimiento quirúrgico de lavado de manos y antebrazos antes de proceder a vestir el uniforme. Se revisará con frecuencia el estado de sus guantes y uniforme, para cambiarlos inmediatamente por otros en buen estado.

No se utilizarán materiales como papel, para evitar la generación de partículas. Se evitará que dos puertas estén abiertas al mismo tiempo, con el objeto de evitar caídas en la sobrepresión del sistema de aire.

El flujo del personal dentro del área estéril deberá ser dispuesto en forma tal, que se tenga que hacer el mínimo de desplazamiento, evitando el cruce con el flujo de materiales y con el de los demás operarios que trabajan en la zona. Se evitará recargarse en paredes o superficies dentro del área estéril.

Es sabido que el personal genera la mayoría de los organismos que pueden representar peligros de contaminación en el área crítica (escamas de la piel, cabellos, partículas de cosméticos, etc.), por lo que debe cubrirse toda o casi toda la piel con bata, botas, máscaras, guantes y goggles; aún así, las prácticas adecuadas en vestimenta reducen, pero no eliminan los organismos provenientes del personal en el área de llenado.

H.- USO DE SANITIZANTES: La adecuada sanitización de las áreas debe ser realizada de tal manera que proteja debidamente todas las superficies del área estéril, las superficies externas de los equipos y de todo aquél material de trabajo normal que se encuentre dentro del área. La sanitización va enfocada prioritariamente al ataque

de los posibles microorganismos que puedan encontrarse depositados o adheridos a las paredes.

La sanitización se realizará utilizando agentes químicos de diverso origen, pero que tengan siempre un poder bactericida demostrado. Dado que muchos microorganismos pueden crear resistencias al ataque de estos agentes químicos, es recomendable el ciclado de los mismos, usándolos alternadamente con radicales químicos distintos para ejercer su acción, llevando una bitácora que documente, tanto el ciclado de los agentes, como la periodicidad con que se realiza este procedimiento, y así, detectar las fuentes de contaminación e identificar los microorganismos que se puedan encontrar con mayor frecuencia.

Las bacterias y los hongos tienen gran capacidad de adherencia a gran variedad de superficies y así, a atacarla. Las fuerzas que actúan a lo largo del puente bacteria-superficie, son iónicas. Cuando están en contacto una célula y una superficie puede ocurrir una pequeña interacción hidrofóbica, de esta forma se sabrá qué tipo de agente de limpieza usar para paredes y superficies de trabajo y reducir estas interacciones. Por ejemplo, usando un detergente que reduzca las interacciones hidrofóbicas o un agente quelante como el EDTA (Etilén-Diamino-Tetra-Acético) que secuestraría una proporción sustancial del Aluminio y Zinc de la superficie a sellar, cuyos cationes pueden formar un puente con las cargas negativas de la célula, y así sucesivamente.

Para determinar la efectividad de los sanitizantes y del método y frecuencia de limpieza de las áreas, se utilizan varios métodos:

- 1) Placa de contacto (para áreas limpias o estériles).
- 2) Raspado con hisopos (para áreas pequeñas).
- 3) Vaciado de agar en superficie (poco confiable).
- 4) Lavado con soluciones buffer.

Hablaremos del primero por ser el más empleado. El contacto es durante 2-3seg. Límites: Para áreas estériles: piso, cada $5m^2 \leq 13$ colonias/placa; paredes, cada $10m^2$ y mobiliario ≤ 4 colonias/placa.

Sí el número de colonias es mayor, volvemos a limpiar y se triplica el número de cajas. El límite de alerta (cuando el 95% de los resultados cae en un valor mayor) depende de la zona evaluada: 55 colonias/placa.

Los medios utilizados son: uno con Sabouraud (para hongos: temperatura ambiente $25^{\circ}C$ durante 5-7 días) y otro con TSA (Tripsina-Soya-Agar: para bacterias aerobias. $37^{\circ}C$, 48Hs en incubadora).

EVALUACION DE ESTERILIDAD Y SANITIZACION: Se puede efectuar de preferencia empleando 2 o más de los siguientes métodos:

a) Exposición periódica de cajas de Petri, conteniendo medios de cultivo específicos para bacterias y hongos (para interpretación de las pruebas de esterilidad). Esta prueba se hace después de aseptización, se exponen las cajas y en cada prueba hay que controlar el aire poniendo de 6-10 cajas de Petri como mínimo en el área de trabajo durante 30 min; 2 min en la campana (todas de TSA y Sabouraud, las demás pueden ser de TSA únicamente).

b) Muestreo de aire mediante equipo mecánico que permita determinar la contaminación en función del volumen de aire muestreado.

c) Muestreo de paredes, techos y pisos mediante hisopos estériles humedecidos, que posteriormente se someten a incubación.

I.- EVALUACION RUTINARIA EN EL AREA ESTERIL:

- a) Evaluación de esterilidad y sanitización por medio de hisopos o placas de contacto.
- b) Cuenta de partículas presentes en el área empleando equipo electrónico capaz de discriminar la contaminación en función del volumen de aire muestreado, o para determinar si se cumplen los requisitos de la clase de aire correspondiente a la zona muestreada.
- c) Medición de la velocidad de aire mediante anemómetros para verificar los volúmenes de aire que entran al cuarto y las velocidades en el equipo de flujo laminar.
- d) Verificación de las sobrepresiones existentes entre el cuarto y las demás zonas del bloque, mediante el empleo de manómetros de presión diferencial.
- e) Verificación de valores porcentuales de humedad relativa empleando higrómetros adecuados.
- f) Verificación de la temperatura a intervalos que garanticen el correcto funcionamiento de los sistemas del cuarto limpio, debiéndose conservar un registro de cada uno de ellos.

Todos los valores obtenidos en la evaluación, medición y verificación de las operaciones que se vayan a determinar, deberán efectuarse a intervalos que garanticen el correcto funcionamiento de los sistemas del área estéril, debiéndose conservar un registro de cada uno de ellos.

III.2) CONTROL DE AIRE.

El área estéril tiene como objeto alcanzar un alto grado de control en el número de partículas a través de los siguientes medios:

- a) Uso de filtros de alta eficiencia.
- b) Purga de partículas en el espacio, cambiando el aire.
- c) Limitando la generación de partículas mediante el uso de materiales y trajes especiales.
- d) Protección de los productos contra la deposición o impacto de partículas.
- e) Provisión de lugares especiales para limpieza del personal.

El control de la pureza del aire consiste en reducir o eliminar el contenido de partículas sólidas o de gases indeseables contenidos en el aire suministrado a un local acondicionado. La limpieza del aire constituye una de las funciones del sistema de acondicionamiento, aunque generalmente sólo se procura eliminar las partículas, la facilidad y eficacia con las que éstas pueden ser eliminadas, depende de su tamaño, forma, peso específico, concentración y características de superficie.

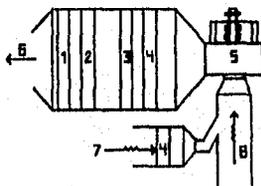
En general, los requisitos de acondicionamiento de aire para productos y procesos, se clasifican de acuerdo al control de uno o más de los siguientes factores:

- a) Humedad en materiales higroscópicos.
- b) Exactitud y uniformidad del producto.
- c) Corrosión, enmohecimiento y abrasión de superficies pulidas.
- d) Electricidad estática.
- e) Limpieza o purificación del aire.

Es de la mayor importancia el mantenimiento de la higiene, tanto de las superficies como de toda la atmósfera del área, tomando en cuenta que la facilidad o

dificultad para mantenerla limpia, proviene desde el diseño del laboratorio (que contará con áreas estériles y no estériles, teniendo las primeras, sistemas de control que mantengan estándares de baja cantidad de material particulado: vivo o inerte en el aire, humedad y presión de aire constantes, así como patrones de flujo de aire bien definidos), de los materiales empleados en su construcción y de cumplir con las BPM's.

La filtración es necesaria para todo el aire proveniente del exterior (aire primario) o del reciclado (aire secundario). El primero debe filtrarse a través de un filtro grueso que elimina partículas gruesas y fibras; después por un prefiltro de un 85-95% de eficiencia de remoción de polvo y por último, a través de un filtro HEPA de 99.97% más de eficiencia. El segundo se filtra usualmente sólo a través de filtros HEPA. Los primeros filtros cumplen el propósito de proteger a los finales, reteniendo las partículas mayores y creando una caída de presión que ayuda a la distribución uniforme del aire.



La figura muestra el esquema de un dispositivo de filtración. 1 = filtro absoluto, 2 = calentamiento; 3 = refrigeración; 4 = prefiltro; 5 = ventilador; 6 = aire tratado; 7 = aire del exterior y 8 = aire reciclado.

Un filtro HEPA es desechable, de medio extendido, tipo seco, colocado en un marco rígido y con una caída máxima de presión (filtro limpio) de 1.0 plg de agua, cuando ésta sea medida a la capacidad de flujo de aire nominal. Típicamente

consisten de una serie de "hojas" de fibra de vidrio de 0.1μ de espesor, dobladas en forma de acordeón para crear una gran área superficial de filtrado. Las fibras constituyen hasta un 99% del medio filtrante, siendo el 1% restante unidores.

Los filtros de aire se clasifican en función de su eficacia (interceptabilidad), resistencia a la corriente de aire y capacidad de retención de polvo. Los tres factores críticos en su comportamiento son los siguientes:

- 1) Variación de la resistencia del filtro contra el flujo de aire.
- 2) Variación de la resistencia a la filtración contra la carga de polvo y el flujo de aire de proyecto.
- 3) Efecto de las cargas de polvo en el flujo de aire de proyecto sobre el rendimiento del filtro.

El tamaño del filtro se suele determinar por el caudal nominal de aire por unidad o panel indicado por el fabricante. Estos caudales nominales de aire se establecen a base de las velocidades de aire adoptadas en la práctica de acuerdo con las características del medio empleado. Puede ser admisible una sobrecarga de 10-15% según el medio filtrante y la construcción del filtro.

El rendimiento y la capacidad de un filtro es una medida de su vida útil o duración de servicio antes de renovarlo o limpiarlo y se determina por varios métodos de ensayo normalizados, que difieren principalmente en el aerosol de ensayo empleado y en el método de medida de la cantidad de polvo que atraviesa el filtro. Los tres procedimientos de ensayo que más se utilizan son:

- 1) Método de peso con los aerosoles de ensayo especificados por el Air Filter Institute Code de los E.E.U.U. y una modificación del antiguo Código ASHRAE (por sus siglas en inglés: American Society of Heating, Refrigerating and Air conditioning Engineers). Este método expresa el rendimiento del filtro en

términos de peso de las partículas extraídas, con relación al peso de aire introducido y es particularmente útil para evaluar las características de los filtros mecánicos de rendimiento medio, pero no especifica la efectividad en cuanto a la extracción de partículas pequeñas de peso ligero.

2) Método de mancha de polvo o ennegrecimiento. Se especifican los filtros en términos de la opacidad relativa de las manchas resultantes en el papel filtro por el que atraviesa el aire filtrado. La densidad óptica de las manchas se mide fotométricamente. Util para valorar los dispositivos de limpieza de alto rendimiento (limpiadores electrónicos de aire) y proporciona una medida de la eficacia del filtro para eliminar la clase de polvo que más puede producir la decoloración de paredes y techos. Sin embargo, los resultados del ensayo suelen ser algunas veces inconsistentes y son difíciles de interpretar.

3) Ensayo DOP (Dioctil Ftalato), con el que se cuentan las partículas utilizando un aerosol de humo químico. Da el rendimiento del filtro en función de la tendencia a la dispersión de la luz de las partículas de humo de 0.3μ de diámetro aproximadamente. Se emplea principalmente para determinar la aptitud de los filtros de muy alto rendimiento para eliminar partículas específicas, tales como las de pólen. Requiere condiciones de laboratorio cuidadosamente controladas y un equipo costoso. No sirve para determinar la capacidad del filtro. Este ensayo consiste en la cuenta de partículas de 0.3μ que pasan a través del filtro y que son producidas por un generador de aerosoles cargado de DOP.

Hay dos tipos de aerosoles de DOP:

1) El generado por la condensación de DOP evaporado por medio de la aplicación de temperatura. El tamaño promedio de diámetro de partícula es de 0.2-0.4 μ con una desviación estándar geométrica de 1.3.

2) El generado al soplar aire a través de DOP líquido a temperatura ambiente.

Fugas pequeñas pueden repararse con un compuesto adecuado de tipo sílicón sin necesidad de "desinstalar" el filtro.

La elección de un tipo particular de filtro de aire para una aplicación adecuada se hace por pasos, como sigue:

1.- Determinar el tamaño, concentración y características de los contaminantes presentes en el aire exterior y de retorno.

2.- Decidir el tamaño de partícula que debe ser eliminada y el rendimiento necesario para ello.

3.- Elección del filtro que proporcione más económicamente el rendimiento deseado en las condiciones prevalentes de costos de servicio, de energía y horas anuales de funcionamiento.

Los limpiadores de aire, empleados eficazmente, pueden reducir substancialmente los gastos de explotación y aumentar la productividad. Los beneficios que reportan incluye un menor conteo de partículas inertes, ya que no existe solución sin partículas extrañas en suspensión y cuando el tamaño de las mismas disminuye, se aumenta la posibilidad de hallarlas en mayor número en las soluciones.

Cada ingrediente, etapa de fabricación, elemento de equipo, gesto o movimiento del operario pueden contribuir a la contaminación por partículas. Su eliminación implica un trabajo continuo, sin pausas y con todo empeño de principio a fin.

Para la detección de partículas se reconocen dos tipos de métodos:

1.- **DESTRUCTIVOS:** Requieren la apertura o ruptura del envase y, por lo tanto, se realizan mediante un muestreo estadístico. No sólo suministran el número de partículas, sino su tamaño y su forma, cantidad y adicionalmente la fuente probable de contaminación:

a) Los que se basan en la difusión de la luz (Aparato Royco). Detecta partículas de $5-600\mu$.

b) Los fundados en procedimientos eléctricos que utilizan las variaciones de conductividad por el paso de partículas a través de un microorificio calibrado, sometido a un campo eléctrico (Coulter Counter).

c) Los que se apoyan en una filtración a través de membrana para concentrar partículas.

2.- **NO DESTRUCTIVOS: Exámen visual no mecanizado:** Observación de ampollitas y frascos chicos y grandes con luz del día o artificial, contra un fondo blanco o negro. Los cierres defectuosos, el llenado imperfecto, partículas de carbón en la solución o en la caña de la ampollita próxima al cierre, y fisuras, se advierten muy bien con este procedimiento. Tiene en su contra, que depende en gran medida de la agudeza visual del observador.

El procedimiento permite descubrir fácilmente partículas hasta de 75μ , pero con experiencia y agudeza visual, puede llegarse a 50μ (o menores). Es bueno contar siempre con los mismos operarios y también efectuar pruebas que permitan trazar curvas con los resultados hallados para cada uno. La curva es útil para eliminar del equipo a los que se aparten mucho de la media.

El exámen visual en cámara negra mediante haces luminosos laterales, da información más precisa.

IV.- VALIDACION

El proceso de validación coadyuva el aseguramiento de la calidad de un producto. Es de hecho la etapa final de un concepto de Ingeniería más amplio llamado Aseguramiento de la Calidad.

La validación según la FDA (Food and Drug Administration de los E.E.U.U.) está definida como "el establecimiento de evidencia documentada, la cual provee un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con especificaciones y atributos de calidad determinada".

Todos los procesos involucrados en un proyecto de área aséptica (manufactura, empaque, almacenamiento y construcción del área misma) deben ser validados. Los siguientes principios básicos deben ser observados durante el proceso de validación de nuestras instalaciones:

I.- La calidad, seguridad y efectividad, deben diseñarse y continuarse en el producto (Calidad).

II.- La calidad no puede ser inspeccionada o analizada en el producto terminado (Seguridad).

III.- Cada paso del proceso de manufactura, debe ser controlado para tener la máxima probabilidad de que el producto terminado cumpla con todas las especificaciones de calidad y diseño (Efectividad).

Un proceso adecuado de validación requiere de una definición inicial clara del producto y de las especificaciones con las que éste debe cumplir. Esta definición y principios son especialmente ciertos en el caso de los productos farmacéuticos, en los cuales el proceso de validación se inicia desde la concepción

misma del proyecto de áreas estériles y prosigue durante las etapas de diseño, ingeniería, construcción, operación, personal, etc., en donde los procedimientos de materiales, mano de obra y pruebas de desempeño deben ser rigurosamente verificadas.

El procedimiento de validación se compone de tres elementos primarios:

1) **Parámetros de alimentación o diseño.** Con el conocimiento del proceso y la interpretación producto-sistema, se definen los parámetros de diseño para el sistema por parte de personal cuidadosamente seleccionado. Si estas condiciones o parámetros se alcanzan durante la construcción, deberán de la misma manera, alcanzarse al completarse el sistema.

2) **Parámetros de salida o reales.** Se obtienen una vez que el sistema esté completo y deberán corresponder con los parámetros de diseño.

3) **Retroalimentación o comparación alimentación/salida.**

Regresando al hecho de que toda actividad involucrada en el proyecto debe ser validada, nuestro proceso de Validación debe ir a la par con la secuencia de planeación del proyecto. Así, las etapas de la validación deberán cubrir los siguientes rubros:

1. Planeación (fase de preconstrucción)
2. Calibración (fase de preconstrucción)
3. Calificación de la instalación y operacional (fase de construcción)
 - a) Calificación de la instalación
 - a.1.- Componentes del sistema
 - a.2.- Verificación de las especificaciones de construcción
 - a.3.- Terminación de la construcción
 - a.4.- Limpieza postconstrucción
 - a.5.- Chequeo funcional del sistema

- b) Calificación operacional (fase de instalación en reposo)
 - b.1.- Operación funcional (fase de instalación en reposo + pruebas dinámicas)
 - b.2.- Verificación de procedimientos
- 4. Calificación de desempeño del proceso
- 5. Documentación
- 6. Revalidación

Se puede observar que se incluyen las cuatro fases principales del proyecto desde el punto de vista de planeación:

- 1) Fase de preconstrucción. Incluyendo diseño conceptual, Ingeniería y selección del contratista para el proyecto.
- 2) Fase de construcción. Incluyendo cada fase del proceso de construcción.
- 3) Fase de instalación en reposo.
- 4) Prueba dinámica.

Las cuatro fases anteriores son verificadas y/o sometidas a pruebas de desempeño tal y como se menciona en las etapas de validación. El grado, intensidad y exactitud de las mencionadas pruebas y verificaciones dependerán del impacto de cada una de las fases sobre el desempeño final del sistema global. Es evidente que tiene mucho mayor peso una prueba final de desempeño del sistema, pero ello no debe hacer relajadas las evaluaciones del diseño, construcción y operación del sistema, es decir, la calidad debe ser construida desde la concepción misma del proyecto.

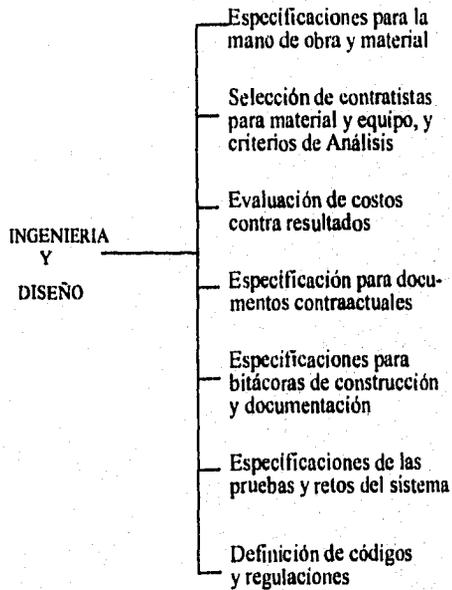
Una aproximación al mismo tema, pero desde el punto de vista de la planeación de proyectos nos permitirá una visualización más completa de las actividades que deben ser validadas. Esta planeación podemos dividirla en dos bloques referidos a la instalación misma y su construcción (fases de pre-

construcción y construcción) y el de la operación (fases de instalación en reposo y pruebas dinámicas).

Las fases de preconstrucción y construcción básicamente se refieren a la concepción e ingeniería del proyecto. Ambas fases pueden verse de manera simplificada a través de los siguientes pasos básicos:

- 1.- Diseño conceptual
- 2.- Selección de equipo y materiales
- 3.- Ingeniería y diseño
- 4.- Selección de proveedores y contratistas
- 5.- Construcción
- 6.- Pruebas y aceptación

y establecerse de manera consecutiva como se muestra en el diagrama siguiente:



Toda vez que esta primera parte del proyecto ha sido terminada, la etapa de validación de proceso entra en vigor. En ésta, cuatro principales factores han de ser considerados como de primera importancia:

- 1) Proceso
- 2) Instalaciones
- 3) Equipo
- 4) Personal,

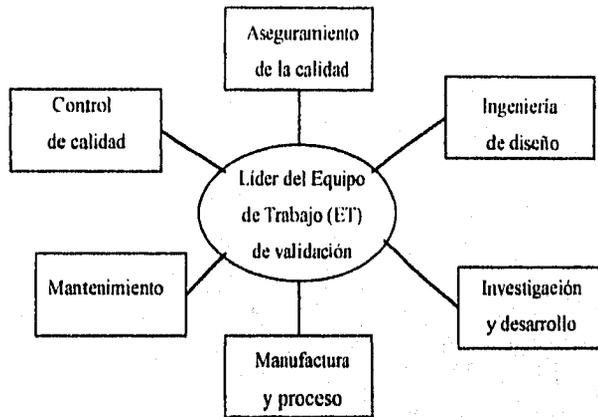
Por lo que la validación del proceso de fabricación puede verse como la suma total de éstos:

VALIDACION = Proceso + Instalaciones + Equipo + Personal.

La validación de las instalaciones y equipo inicia en el momento en el que el proveedor o contratista han realizado sus evaluaciones sobre el desempeño operacional del equipo o instalación hasta niveles aceptables. Antes de validar cualquier sistema, es necesario que se establezcan líneas base de desempeño de los diversos equipos en operación a fin de determinar niveles de desempeño no adecuados. Si estas líneas base y posibles variaciones de desempeño no son consideradas antes de la validación del sistema, no se obtendrá beneficio alguno al realizar una validación, ya que el equipo debe tener primero niveles aceptables de actuación.

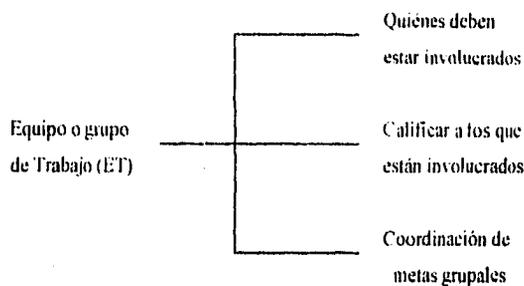
Las actividades requeridas para llevar a buen término el proyecto global, necesitan de personal que las controle y se haga responsable de ellas en forma de un Equipo de Trabajo (ET), que será el encargado de corroborar que todas las actividades han sido programadas, diseñadas, construidas y operadas bajo las condiciones impuestas por el propio proceso o producto. Para ello, el ET deberá

ser integrado por expertos de cada área y que englobarán las diversas actividades de la validación.



La experiencia de los miembros del ET es fundamental, ya que ésta permitirá la detección anticipada de los posibles problemas que no habían sido inicialmente considerados. Todos sus integrantes deben ser previamente calificados, ya sea por su entrenamiento académico, su experiencia o su desarrollo en el trabajo cotidiano, ya que cada uno deberá transmitir el punto de vista de su participación en los trabajos de validación hacia el área a la cual representa y el diseño o coordinación de los diferentes registros que serán necesarios en la documentación de la validación.

De esta manera, se sugiere que el ET sea integrado y trabaje bajo un esquema como el siguiente:



Obvia mencionar que el ET se mantendrá en constante actividad a lo largo de todo el proceso de validación del área, partiendo, como se menciona anteriormente, desde el diseño conceptual de la instalación, su construcción (coordinación con elementos externos - contratistas- y aprobar y revisar inclusive los chequeos y pruebas de validación que son responsabilidad de los mismos), y hasta el establecimiento y seguimiento de protocolos de operación.

El personal que conforma el ET no solamente es el encargado de la concepción y aseguramiento de que el proyecto sea realizado bajo especificaciones correctas, también es responsable de la calificación de materiales, de los métodos de construcción y del aseguramiento de que se tiene toda la documentación necesaria, además de establecer procedimientos adecuados de registro.

El ET verifica que tanto instalaciones como equipo cumplan con especificaciones durante condiciones de operación (pruebas de desempeño) y documentan estos resultados, además de verificar y documentar conjuntamente con los contratistas y proveedores la información descrita en los párrafos anteriores.

En este y todos los casos de la validación se requiere de escribir los correspondientes protocolos -uno para cada sistema y/o pieza de equipo a validar- y documentar los resultados obtenidos.

La validación del proceso, específicamente aséptico y de llenado en productos parenterales, requiere que las evaluaciones, procedimientos y reportes que para ella se diseñen consideren la recopilación de información real en las mejores y peores condiciones del caso que pudiesen hacer fallar un proceso de llenado. Primero se hacen pruebas para detectar fugas en los filtros HEPA, después se realizan llenados simulados múltiples, normalmente replicados 5 o 6 veces y se monitorean las partículas viables y no viables cuando hay personal presente. Si éstos han sido efectuados en las mejores condiciones posibles y se han compilado los datos respectivos, tenemos ya la línea base sobre la cual determinar si el sistema es efectivo y cumple con las BPM's. El problema con estas validaciones, es que son muy largas, costosas y sólo pueden realizarse completamente en el momento de arrancar la Planta.

El volumen de líquido del llenado no es tan importante como el diámetro de la boca del envase, de manera que éste debe ser idéntico al que será utilizado en el producto final; en este sentido puede hacerse cierto ahorro, utilizando un volumen de líquido algo menor al que se utilizará en el producto final, pero suficiente para que sea clara la turbidez en el mismo producido por crecimiento bacteriano. El sello o cierre del envase, también debe ser sometido a medios de crecimiento bacteriano, ya que el llenado también considera la posibilidad de que el cierre o sello no haya sido adecuadamente esterilizado.

La mayoría de las áreas estériles son evaluadas y certificadas en condiciones de descanso (sin personal y con el equipo de proceso fuera de operación), aunque esto no refleja las condiciones reales de operación, sí evalúa el diseño del área.

Por último, es necesario también validar los Procedimientos Estándar de Operación (PEO), éstos no solamente incluyen la descripción de actividades de cada proceso, sino también los trabajos de limpieza y descontaminación entre operación y operación.

DOCUMENTACION:

Como se discute al inicio de este capítulo, nuestra herramienta de validación, como base del Aseguramiento de la Calidad, descansa sobre la documentación del proceso. Esta está constituida por los procedimientos, protocolos y reportes.

Así, todas las actividades a realizar en el área estéril requieren de documentación sobre la forma en que deben realizarse (procedimientos), en la que su desempeño debe ser evaluado (protocolos de verificación) y en la cual se presentan los respectivos resultados (reportes). Estos documentos conforman la documentación que asegura que nuestros procesos trabajan de manera consistente.

PROTOCOLOS

Deben incluir procedimientos por escrito para asignación de responsabilidades de verificación, limpieza, pruebas y calibración durante la validación por parte de personal calificado, además de objetivos, instrucciones para realizar las evaluaciones o pruebas del caso, además de contener especificaciones y criterios de aceptación o no aceptación

Este proceso de documentación se realiza para cada componente del sistema en forma de protocolos de verificación, como parte de un proceso de aseguramiento de la calidad, en la recepción, almacenamiento, manejo,

aceptación, devolución, control de contaminantes, identificación de los mismos, limpieza, etc. También se emplean para verificar que el diseño, tamaño y localización del equipo sean apropiados, así como para las especificaciones relacionadas al proceso, tales como los materiales de construcción

Toda la información recabada en estos formatos asegura que cada etapa del proceso productivo se efectúa siempre de la misma manera, es evaluada siempre bajo una misma metodología y que los resultados de su desempeño siempre se registran de la misma forma.

PROCEDIMIENTOS ESTANDAR DE OPERACION

Para el caso de la operación rutinaria se escriben los Procedimientos Estándar de Operación (PEO) que pueden ser definidos como parte de los sistemas de control. La preparación y escritura de los PEO debe acompañar al diseño adecuado de las instalaciones, programas de control de calidad y operación. La visión de los procedimientos debe cubrir todas las posibles condiciones operacionales de prueba dentro de las instalaciones.

Cada actividad debe ser detallada y estas descripciones estar disponibles para los empleados en cada área. Es necesario asegurar un estricto apego a estos lineamientos y capacitar a los empleados en el correcto seguimiento de las mismas. El conocimiento adecuado del proceso y las interacciones sistema-producto nos permiten establecer un procedimiento detallado tanto de operación como de control.

Este seguimiento también es registrado y documentado con nuestra siguiente herramienta escrita, los reportes o registros, en donde se reflejará el apego consuetudinario a los PEO.

REGISTROS O REPORTES

Los métodos de reportar información durante el proceso de validación y subsecuente operación diaria pueden tener tantas variantes como individuos y compañías estén involucradas en el proceso: no hay prácticas universales o generalmente aceptadas, sin embargo, pueden ser divididos en dos grupos:

1) De verificación: para especificaciones, materiales o mano de obra. Forman parte del proceso de construcción y generalmente se hace en forma de un libro-bitácora o instrumento similar, en el cual se mantienen copias de verificaciones ingenieriles para validación. Los puntos de chequeo o de verificación son predeterminados por el ET de validación y comunicados a las partes participantes.

2) De desempeño: para sistemas o sus componentes. Requieren de un método más formal y estructurado, siguiendo los esquemas propuestos en el protocolo y/o procedimiento correspondiente. Estos reportes, junto con la bitácora de validación, que incluye los dibujos "tal y como se construyó", formarán la parte central del archivo final de validación.

Todos los registros o reportes deberán incluir fecha, hora, descripción del equipo y fechas de validación, nombres y firmas del personal involucrado y la localización sobre dónde un procedimiento protocolizado se ha llevado a cabo. Los reportes sobre desviaciones y la información sobre los canales de distribución, deberán incluirse junto con los correspondientes protocolos.

La validación satisfactoria de un proceso puede disminuir la dependencia de pruebas intensivas de producto en proceso o terminado (aunque las pruebas de producto y la validación de producto terminado no se excluyen mutuamente).

REVALIDACION: Se deberá contar con un sistema de aseguramiento de calidad, el cual, advierta de la necesidad de una revalidación. El hecho de contar con una validación inicial de nuestro producto no nos libera de la necesidad de re-evaluar constantemente las actividades.

Para ello, se utilizan pruebas y métodos de Análisis capaces de medir variaciones en las características del producto y que proporcionen resultados específicos, detectando inclusive aquellas que caen dentro de las especificaciones del producto y proceso, indicándonos cuándo el último tiende a salirse de control.

La magnitud de la revalidación dependerá de la naturaleza de las variaciones y cómo impactan a cada uno de los diferentes aspectos de producción que se han validado previamente. Puede no ser necesario revalidar un proceso desde el principio únicamente por un cambio de circunstancias, sin embargo, es importante evaluar cuidadosamente la naturaleza del cambio para determinar su efectos potenciales, así como el enfoque de la revalidación.

El personal de validación debe obtener suficiente información para verificar que el desempeño del equipo iguale al del sistema, situación que no siempre resulta cierta, especialmente en sistemas muy grandes y complejos. Para proceder de una manera ordenada y lógica, todos los elementos críticos del sistema deben ser definidos indicando perfectamente su desempeño operacional esperado. Una comparación del diseño contra realidad puede realizarse en el momento de las pruebas o verificaciones. La importancia relativa de cada uno de los parámetros ambientales, debe establecerse claramente, ya que cada uno de los componentes varía dentro de las instalaciones. La adecuación de los componentes del equipo seleccionado debe terminar durante la calificación del sistema una vez que se ha realizado el Análisis de riesgo-efecto. El conocimiento de los criterios de aprobación es fundamental para implementar protocolos adecuados de validación y la verificación de las condiciones presentes.

Al término de las etapas de validación, si el resultado final es positivo, tenemos la garantía de que el proceso está controlado, teniendo como resultado, un funcionamiento adecuado y reproducible, asegurando que cualquier lote de producto manufacturado con un mismo proceso, cumplirá con especificaciones y calidad predeterminadas. Debe desarrollarse un sistema efectivo de control de cambios, revalidar el proceso periódicamente para asegurarse que continúa funcionando de la manera esperada.

Finalmente, debemos demostrar de manera escrita que el proceso ha sido controlado y documentarlo en expedientes que incluyan nuestros PEO, protocolos y reportes correspondientes.

PROTOCOLOS PARA PRUEBAS DE DESEMPEÑO AMBIENTAL.

Generalmente, los ambientes controlados deben ser sujetos a pruebas de desempeño que son necesarias para la certificación final y la validación del ambiente. La secuencia indicada en la siguiente tabla, es una que se utiliza típicamente.

MATRIZ DE PRUEBAS DE ESFUERZO PARA PRESION DIFERENCIAL				
	PRUEBA 1	PRUEBA 2	PRUEBA 3	PRUEBA 4
VESTIDOR	CERRADO	ABIERTO	CERRADO	CERRADO
AREA ANEXA	CERRADO	CERRADO	ABIERTO	CERRADO
AREA DE LLENADO	CERRADO	ABIERTO	ABIERTO	ABIERTO
CORREDOR	CERRADO	CERRADO	ABIERTO	CERRADO

Algunas de las pruebas deben repetirse al menos dos veces para verificar la capacidad del (los) sistema (s) de operar en forma continua en los parámetros especificados. Una prueba final de desempeño debe ejecutarse cuando todo el trabajo de construcción haya sido determinado, con las habitaciones en "descanso" y bajo condiciones simuladas de operación (conocidas también como condiciones "estáticas" y "dinámicas"). Los instrumentos usados para estas pruebas deben estar en perfectas condiciones y los reportes de calibración actualizados deberán incluirse con el reporte.

IV.1) PROTOCOLOS.

Presentamos ahora un resumen de protocolos típicos utilizados para determinar el desempeño de un sistema de control ambiental.

A.- CALIFICACION DE FILTROS HEPA:

1.- PROPOSITO: Comprobar la integridad del filtro aplicando la prueba a cada uno de los filtros e instalaciones, antes de que la Planta pueda considerarse como calificada desde el punto de vista de "limpieza" del aire suplementado.

El objetivo de esta calificación, es la de asegurar una operación confiable, con la evidencia documentada disponible de los sistemas de aire filtrado HEPA utilizados en todas las instalaciones farmacéuticas en México.

2.- EQUIPO: Aerosol polidisperso de DOP generado por el paso de una corriente de aire a través de dioctilftalato (DOP) líquido a temperatura ambiente. La distribución de tamaños promedio de las gotas del aerosol medido por dispersión de la luz es:

99% + menos de 3.0 μ m

95% + menos de 1.5 μ m

92% + menos de 1.0 μ m

50% + menos de 0.72 μ m

25% + menos de 0.45 μ m

11% + menos de 0.35 μ m

Generador de aerosol DOP operado con aire comprimido y equipo con boquillas tipo Laskin tal y como se describe en el Standard N-5.11 de E.U.

Fotómetro de aerosoles: de tipo dispersión de luz con un límite de sensibilidad de al menos 10^{-3} mg/l. Capaz de determinar concentraciones en el rango de 80-120 mg/l, y con una capacidad de muestreo de flujo de aire de $0.03 \text{ m}^3/\text{min} \pm 10\%$. Este aparato debe calibrarlo el fabricante después de cada 100 Hs de uso.

3.- METODO: a) debe realizarlo únicamente personal calificado. Se introduce el aerosol de DOP hacia los filtros o área estéril a través de una compuerta de prueba y se buscan fugas o agujeros después del paso por los filtros con el fotómetro de aerosoles.

b) Las pruebas al filtro se realizan tras de que se han verificado y ajustado, si es necesario, las velocidades de aire operacionales.

c) Alinear el fotómetro de acuerdo a las indicaciones siguientes: *) Posicione el generador de humo de manera que el aerosol de DOP se introduzca en la corriente de aire frente a los filtros HEPA. **) Abrir la cantidad necesaria de boquillas, hasta generar una concentración de prueba de DOP de $100 \text{ mg}/\ell$. Esta concentración es antes del paso por el filtro HEPA y se evidencia leyendo entre 4 y 5 en la escala logarítmica del fotómetro de aerosoles. ***) Recorrer toda la sección transversal del filtro, sosteniendo la boquilla del fotómetro aproximadamente a 2.5 cm de distancia de la cara del filtro y en barridos ligeramente sobrepuestos (en área) a una tasa transversal de no más de 0.05 m/s de manera que se muestree toda la superficie de la cara del filtro. ****) Hacer barridos con el detector del fotómetro a lo largo de toda la periferia del filtro y en la instalación en la que las fugas pudiesen haber pasado de largo el medio filtrante.

4.- CRITERIOS DE ACEPTACION: a) Una fuga inaceptable está definida como el 0.01% por encima del valor correspondiente de la curva de calibración de referencia.

b) Las fugas se reparan utilizando sellantes de silicón (DOW o adhesivo Weatherstrip de 3M), con aplicación de 2.5-5.0 cm en el área alrededor de la fuga y de forma paralela al medio entre los separadores. Se rechecha entonces el filtro en busca de fugas, tal y como se describe anteriormente.

c) La extensión de filtro bloqueado en cualquier punto por materiales de reparación, debe limitarse a un máximo del 5% del área total del filtro, de manera que el hueco resultante en la corriente de aire será cubierta en su totalidad de flujo, antes de llegar al área de trabajo. Si se sella más de este porcentaje, el filtro debe rechazarse e instalar uno nuevo.

Se deberá demostrar que el control de las partículas viables y no viables en el aire, consistentemente provee la calidad de aire requerida de acuerdo a las autoridades regulatorias de la SSA.

También se contará con dibujos, diagramas y especificaciones comprensibles para todo el sistema, definiendo los rangos de operación de cada componente del sistema.

Un sistema de control ambiental es diseñado con una razón específica en la producción farmacéutica. La interacción del sistema con el proceso debe ser determinada para establecer hasta qué grado esta interacción puede impactar sobre la calidad final del producto, la cual, variará dependiendo del lugar en donde se realiza cierta operación, así como del tipo, tamaño y cantidad de productos manufacturados.

El procedimiento de validación, en este caso, está planeado para asegurar el desempeño adecuado y continuo del sistema de control ambiental durante cada etapa de manufactura del producto farmacéutico.

Los sistemas de aire utilizados en la manufactura farmacéutica varían dependiendo del proceso, nosotros consideraremos aquellos sistemas utilizados para la manufactura de fármacos parenterales dividido en 2 grupos básicos:

1) Ambientes críticamente controlados, los cuales se dividen dependiendo del sistema de aire utilizado:

a) Cuartos con flujo de aire laminar: Área estéril en el cual el aire absolutamente filtrado hace una sola pasada a través de la instalación en un patrón de capas o de flujo paralelo en el cual los filtros absolutos cubren el 80% del techo (flujo vertical) o un pared (flujo horizontal) y las velocidades del aire son uniformes.

b) Cuartos convencionales equipados con filtración terminal: En los cuales el aire es alimentado a la instalación a través de módulos terminales de filtros absolutos en las paredes o techo, y que cubren menos del 80% del área a través de la sección. El aire alimentado al cuarto es de naturaleza turbulenta.

2) Ambientes convencionales con filtración remota.

La validación de un sistema de control ambiental, debe incluir una verificación del hardware utilizado para crear ese ambiente, así como el software (métodos y procedimientos) creado para apoyarlo: las fallas mayores en los sistemas de control, rara vez son ocasionados por desempeño inadecuado del hardware (equipos e instalaciones).

La porción de software del sistema de control, a diferencia del hardware, que normalmente no cambia una vez finalizada la construcción, es dinámica y debe ser revisada periódicamente. Estas revisiones indicarán las necesidades de mejoría, cambio y creación de nuevos procedimientos, si se han establecido.

nuevos procedimientos o éstos han sido requeridos por necesidades de manufactura. Los intervalos de revalidación están determinados por los cambios en los procedimientos de control o manufactura.

En un sistema validado, los parámetros de salida, además de ser iguales o mejores que los parámetros originales de diseño, deben ser mantenidos continuamente durante la operación del sistema de control ambiental. Para determinarlos, debe ponerse al sistema en situaciones que representen condiciones usuales y no usuales ó extraordinarias de operación que pudieran encontrarse en una operación de día con día. La idea de probar el sistema bajo condiciones no muy probables, pero posibles, es la de determinar el grado de cambio en los parámetros ambientales y sus capacidades de recuperación.

B.- PRUEBA DE UNIFORMIDAD EN LA VELOCIDAD DE AIRE:

1.- PROPOSITO: Demostrar que el sistema de aire se encuentra balanceado y es capaz de proporcionar un volumen suficiente de aire para mantener un flujo a través de la sección transversal debajo de los módulos de filtros terminales absolutos de al menos 27 m/min (90 pies/min) medido a una distancia de 15cm debajo de la cara de los filtros.

2.- EQUIPO: Anemómetro y soporte.

3.- METODO: a) Esta prueba se realiza en cada cuarto donde se ha instalado un módulo de filtros absolutos terminales por personal apropiado. b) Dibujar una cuadrícula sobre el piso, tal y como se indica en el diagrama del cuarto. c) Medir y registrar la velocidad en el centro de cada cuadro a las alturas especificadas. d) Evitar la presencia de objetos en un radio de 30 cm de distancia del anemómetro, excepto para el caso de equipos construidos en el mismo lugar. Minimice el número de personas presentes durante las pruebas estáticas. e) Las mediciones deben hacerse al menos durante 15 seg.

4.- CRITERIO DE ACEPTACION: Las velocidades promedio del aire medido, deberán ser mayores a 0.35 y no exceder 0.55m/s a 15cm de distancia de la cara del filtro. Las diferencias de velocidad no deben ser mayores a un 25%.

NOTA: Los cambios de aire deberán encontrarse en un rango de 20-60 cambios/hora.

C.- PRUEBA PARA PATRONES DE FLUJO DE AIRE.

1.- ALCANCE: Determinar la interacción entre el flujo del aire con la maquinaria y equipo en un área crítica protegida con un sistema de aire laminar.

2.- PROPOSITO: Determinar los patrones de flujo durante la operación de la línea de llenado; seleccionar y mejorar los patrones de flujo que generan la mínima turbulencia y tienen mejor capacidad de arrastre.

3.- EQUIPO: Generador de humo visible blanco o amarillo; anemómetro y cámara de 35mm o cámara de video.

4.- METODO: a) Verificar que los aparatos de flujo laminar en el centro estéril estén en operación. b) Cheque las velocidades de aire a 15cm de distancia del filtro para asegurar que el aparato esté funcionando a la velocidad especificada de flujo laminar (al menos 0.35m/s). c) Verificar que los sistemas de ventilación y acondicionamiento de aire estén operando y balanceados. d) Si el sistema opera de acuerdo a los parámetros especificados, comience a generar humo visible en los puntos críticos. Un punto crítico se define como aquél en el que el producto o material esterilizado entra en contacto o es expuesto al ambiente de trabajo. e) Generar humo dentro y sobre cada componente que forme parte de la línea (para evitar dañar el equipo o materiales, cúbralos lo mejor posible con plástico). Filme el humo mientras viaja a través de cada una de las paredes críticas de la máquina. f) El humo debe fluir a través de estas áreas críticas. Si el humo regresa o forma flujos de retorno por turbulencias, el sistema no puede ser aceptado y deberá ser rebalanceado o reajustado. Las turbulencias pequeñas debidas a la configuración del equipo no son significantes mientras el aire no regrese en las áreas críticas. g) Si el sistema pasa la prueba del paso "f)", siga filmando mientras se sigue generando humo y un operario entra en el área crítica al igual que antes, si el

humos fluyen de regreso al área crítica de trabajo en cualquier momento durante la operación, deben establecerse procedimientos para prevenir contaminación cruzada y su reingreso a estas áreas. Si la unidad es aprobada, pase al siguiente punto. h) Determinar si la turbulencia generada puede acarrear contaminantes provenientes de otras áreas a los puntos críticos de la línea. Si es así, ajuste el flujo de aire para asegurar un mínimo de turbulencia y una limpieza rápida. Si no se puede eliminar la turbulencia, debe buscarse un patrón aerodinámico distinto (pueden usarse cubiertas y difusores encima del equipo de llenado). Si la turbulencia transporta contaminantes de cualquier área a las zonas críticas, el sistema debe ser reevaluado y analizado en lo que a llenado y equipo de flujo laminar se refiere.

5.- CRITERIO DE ACEPTACION: Si los resultados de los tres últimos puntos no son satisfactorios, el sistema de flujo laminar no puede ser validado y el resto de las pruebas de validación no deberán efectuarse hasta que se haya alcanzado una operación satisfactoria. En caso contrario, el sistema es válido y puede ser certificado.

Si son necesarios cambios correctivos, éstos se efectúan, registran y se procede a repetir el proceso de validación.

D.- PRUEBA DE CONTEO DE PARTICULAS.

1.- PROPOSITO: Mantener en las áreas críticas de trabajo dentro del área estéril, una cuenta de menos de 3500 partículas/ m³ de aire con un diámetro de 0.5 μ o mayor.

2.- EQUIPO: Contador de partículas por dispersión de la luz, tal y como se describe en el Std F50-69 de la ASTM.

3.- METODO: a) Esta prueba se efectúa por personal autorizado una vez que las pruebas de fuga en HEPA y de velocidad de aire han sido completadas. b) Para obtener datos para la línea de base con el cuarto en condiciones estáticas, efectuar las pruebas siguientes en ausencia de personal de operaciones y el equipo en reposo: *) Utilizando el analizador de partículas, cuente aquellas mayores o iguales a 0.5μ de diámetro a una altura de 1m en el centro de cada uno de los cuadros indicados en el reporte de esta prueba. **) Si el conteo de partículas es menor a 1000/m³ de aire en el rango de 0.5μ, deben realizarse 4 conteos adicionales en esta posición para posicionar estos conteos de partículas en un intervalo de confianza de 50%. c) Una vez completas estas pruebas, y si los módulos de filtración absoluta están operando dentro de los límites de aceptación, repita los pasos *) y **) con personal de operación presente y el equipo de llenado en funcionamiento. Si en cualquier momento aparece una desviación de los parámetros aceptables, los diversos componentes del sistema en operación deberán revisarse, repararse o ajustarse hasta que se obtengan las condiciones deseadas.

4.- CRITERIOS DE ACEPTACION: a) El sistema de aire puede considerarse validado cuando los resultados de 3 juegos consecutivos de pruebas se encuentran dentro de los parámetros operacionales aceptados. b) En cualquiera

de las posiciones críticas designadas, llamándose crítica cualquier posición en la que un material o producto estéril está expuesto a un ambiente de trabajo, el conteo no debe exceder las 100 partículas/0.03 m³ de aire con un diámetro de 0.5µ o mayor.

El primer criterio estadístico a cumplir, es que la concentración promedio de partículas esté debajo del límite de clase. Esta se calcula como:

$$A = \sum C_{ij} / N$$

Donde: C_{ij} = Concentración de partículas de la j ésima muestra en la i ésima localización.

N = Número de muestras tomadas en esa localización.

El segundo criterio es que el límite superior de "confianza", también debe ser menor que el límite de clase:

$$UC_L = M + k(SE) < C_L$$

- Donde:
- UC_L = Límite superior de confiabilidad.
 - M = Promedio de los promedios de todas las localizaciones determinadas.
 - k = Factor estadístico de T de Student (de acuerdo a la siguiente tabla)
 - SE = Error estándar
 - C_L = Límite de clase.

Factor k para el cálculo del UC_L

Puntos de muestreo, L	2	3	4	5	6	7	8	9	>9*
Factor, k	6.31	2.92	2.35	2.13	2.02	1.94	1.90	1.86	-

* Cuando el número de Puntos de muestreo es mayor a nueve, no se requiere calcular UC_L.

M se calcula como : $M = \Sigma A_i/L$; $M = (1/L) \Sigma (1/N) (\Sigma C_{ij}) = \Sigma \Sigma C_{ij}/NI$.

Donde: L = Número de lugares muestreados

SE se calcula como: $SE = SD/\sqrt{L}$; $SD = \sqrt{\Sigma (A_i - M)^2 / (L - 1)}$

Donde: SD = Desviación std.

El error std se calcula tratando los promedios como valores individuales, calculando la SD de estos promedios y después dividiendo la SD de esta muestra entre la raíz cuadrada del número de lugares muestreados (ver tabla pág.22).

NUMERO MINIMO DE PUNTOS DE MUESTREO REQUERIDOS PARA LA VERIFICACION DE LA CLASE DE UN AREA ESTERIL. (Revisión de Sep. '92).				
PORCION DE AREA ESTERIL (m ²)	CLASE			
	1, 10, 100	1,000	10,000	100,000
10	4	3	2	2
20	8	6	2	2
40	16	13	4	2
100	40	32	10	3
200	80	63	20	6
400	160	126	40	13
1000	400	316	100	32

La tabla anterior presenta el número mínimo de locaciones a muestrear para verificar la clase de un cuarto blanco. Aún cuando no se indica, son necesarias al menos 5 muestras, aún el muestreo de un solo lugar.

VOLUMEN MINIMO DE AIRE REQUERIDO POR CADA MUESTRA (ft ³)					
CLASE	TAMAÑO DE PARTICULA (µm)				
	0.1	0.2	0.3	0.5	5
1	0.6	3.0	7.0	20.0	-
10	0.1	0.3	0.7	2.0	-
100	-	0.1	0.1	0.2	-
1,000	-	-	-	0.1	3.0
10,000	-	-	-	0.1	0.3
100,000	-	-	-	0.1	0.3

La evaluación del conteo de partículas puede realizarse de manera más precisa y cumplir con los criterios establecidos por FS 209 vigente, utilizando algunas modificaciones (la concentración media real debe reducirse a través de mejoras en el diseño y en las prácticas de manufactura), la variabilidad de muestras individuales puede disminuirse al muestrear volúmenes superiores a los mínimos requeridos por evaluación. La variabilidad de los promedios por locación o lugar, se hace incrementando el número de muestras tomadas en cada locación, especialmente en aquellos en donde la SD es muy grande. Para el volumen total de aire muestreado, NV, usualmente presenta ventajas el elegir un valor más alto para N y uno menor para V. El número de lugares a muestrear (L) debe ser bastante cercano al mínimo requerido por el estándar (especialmente si L es $\gg 2$) para el número total de muestra (NL).

Finalmente, se sugiere la utilización de un modelo matemático (modelo de simulación por computadora) para optimizar el plan de muestreo.

E.- MUESTREO DE PARTICULAS VIABLES EN EL AIRE.

1.- PROPOSITO: Determinar el nivel de contaminación microbiana en el aire.

2.- EQUIPO: Impactador de superficie sólida con superficie de recolección rotatoria y/o platos en etapas (Anderson-Slit).

3.- METODO: Tras la calibración tal como indica el manual de operación, proceda como sigue: Los platos de recolección asépticamente preparados, se colocan en el aparato de muestreo. Las cajas de Petri usadas, deben esterilizarse antes de su uso. Verifique la adecuación del tamaño de las cajas de Petri, de manera que se mantengan de acuerdo a las especificaciones del fabricante (las cajas de Petri de plástico no son recomendables debido a que generalmente presentan cargas electrostáticas que disminuirán la eficiencia de la recolección).

Cualquier medio sólido de uso general, como la Trypticasa, el Agar de soya o de sangre, pueden utilizarse. No se recomienda el uso de medios selectivos, ya que inhiben la "rehabilitación" y crecimiento de células dañadas o que han sido sometidas a esfuerzo.

Verifique la tasa de velocidad de aire, el tiempo de muestreo y la localización en el plato antes de iniciar la operación. La duración de la exposición al medio debe ser 20 min en cada lugar especificado. Una vez que se ha determinado, se quitan los platos de recolección y se cubren e identifican, incluyendo la fecha, número de plato, número de instrumento y lugar de muestreo.

Los platos se llevan a una incubadora y deben mantenerse invertidos para prevenir la formación de gotas de condensación, durante un periodo de 18-24hs a 35°C.

Tras la incubación, se contabiliza el núm. de colonias/plato, usando un contador estándar de colonias bacterianas.

4.- CRITERIO DE ACEPTACION: El número de colonias por plato en una locación, dividido entre el tiempo de muestreo en minutos, suponiendo un volumen de prueba de 0.03 m³ de aire/min, dará el número de partículas viables/0.03 m³ de aire examinado. Este número no deberá exceder 0.1 suponiendo la aceptación de la teoría microbiológica de que cada colonia representa una sola partícula y su correlación a un ambiente clase 100 en condiciones de flujo laminar en un ambiente controlado. Este criterio se ha establecido relacionando el número de colonias/m³ de aire, limitándolo a un número de 3.5 colonias en una instalación clase 100.

NOTA: El muestreo por caída o gravedad no es un criterio aceptable para determinar la calidad ambiental microbiana en instrumentos de flujo laminar. Debido a los patrones de aire sobre las cajas de Petri, sólo un mínimo porcentaje del aire entra en contacto con el medio de cultivo, invalidando la prueba. El único medio para asegurar un contacto adecuado con el medio es el forzar el aire sobre el mismo.

Los medios de filtración que utilizan aditamentos de tipo membrana también pueden ser utilizados, pero con ciertas precauciones, ya que una vez efectuada la filtración, el filtro debe agitarse para remover todas las partículas. Esto puede provocar daños en las células causando pérdida de algunos organismos. La humidificación o lavado de la membrana con medios líquidos, es una técnica mejor para obtener un análisis más representativo.

La siguiente tabla indica los límites propuestos por la NASA (stds NIH135430 y MSFC-STD-246) para microorganismos de acuerdo a la correspondiente clasificación de nivel de limpieza:

ORGANISMOS VIVOS POR		
CLASE	ft ³ de aire analizado	m ³ de aire analizado
100	0.1	3.5
10,000	0.5	17.5
10,000	2.5	88.4

F.- MUESTREO DE SUPERFICIES.

1.- PROPOSITO: Determinar el nivel de contaminación microbiana en superficies.

2.- EQUIPO: Platos Rodac (medio de cultivo de Agar nutritivo).

3.- METODO: Presione los platos Rodac directamente sobre la superficie a muestrear. Incube hasta que se desarrollen las colonias. Utilice esta técnica para superficies planas y lisas, como mesas, pisos, paredes, etc.

Esta técnica debe realizarse después de los procedimientos de descontaminación. El Agar dejado sobre las superficies puede ser un problema. Por ello, es necesario efectuar procedimientos de descontaminación tras el muestreo.

Identifique cada plato, indicando la posición exacta en donde la muestra fué tomada. Las principales referencias de localización deben anotarse para referencias presentes y futuras.

4.- CRITERIO DE ACEPTACION: El número máximo de colonias no deberá exceder 1100/m² (nota: éste es un número arbitrario designado por NASA).

INVESTIGACION DE FALLAS EN PRUEBAS DE ESTERILIDAD:

En una prueba de no aceptación en determinaciones de esterilidad, los puntos siguientes deben ser examinados: Identificación y especiación del organismo aislado; revisión de las bitácoras pertinentes y revisión de los procedimientos de entrenamiento de los empleados; gráficas asépticas de vestimenta, mantenimiento del equipo, datos de esterilización de los componentes, datos de monitoreo

ambiental, tendencias en resultados de pruebas de esterilidad, así como procedimientos de laboratorio y controles. Esta investigación debe incluir una revisión de los procedimientos estándar operantes pertinentes para asegurar que se están realizando los pasos adecuados para el desempeño de una operación específica.

IDENTIFICACION DEL CONTAMINANTE: La investigación debe comenzar con la identificación y posterior especiación del organismo, ya que proporciona información sobre los hábitats del organismo, rutas potenciales de contaminación y qué tan preocupante es el problema desde el punto de vista de calidad y seguridad. También nos da información sobre su resistencia en los diferentes medio-ambientes del proceso, incluyendo formulación del producto, conservadores y parámetros de manufactura (calentamiento o esterilizado terminal).

La identificación del organismo nos da pistas en nuestra investigación para determinar el origen del mismo y establecer una acción correctiva, por ej., si el organismo es normalmente "llevado por el personal", será necesario enfocarse primordialmente en la higiene del mismo, prácticas de vestido, lavado y técnicas asépticas. Si el organismo nunca ha sido detectado a nivel laboratorio, es probable que la contaminación haya ocurrido a nivel producción, etc.

MANUFACTURA: Para determinar si el proceso de manufactura puede ser la fuente de contaminación, deben revisarse bitácoras de manufactura y del medio ambiente. Estos incluyen bitácoras de esterilización, filtración, bitácoras de instalación y equipo, datos del medio ambiente y datos de bio-carga. Por ej., deberá revisarse si durante la producción del lote que se sospecha contaminado hubieron ajustes o reparaciones a la maquinaria, revisar la documentación de las pruebas de integridad de los filtros HEPA, checando esta documentación contra los parámetros adecuados. Se revisan las bitácoras de filtración y si se detectan

cambios en alguno de los parámetros de la misma (tasa de flujo o presión de filtración), es probable que esa variación pueda provocar la contaminación.

Los datos del medio ambiente también pueden ser indicativos de las fallas, por ej., conteos de partículas inusualmente altos, pueden ser correlacionados con una falla en pruebas de esterilidad. Ello también llevaría a revisión del sistema HVAC, a buscar fugas en filtros HEPA o fallas en la unidad de flujo laminar.

PRACTICAS DE LOS EMPLEADOS: Los datos de producción y laboratorio deben ser revisados a fin de determinar qué empleados estuvieron involucrados en la producción, llenado o realizando pruebas del lote sospechoso. Se deben revisar récords de entrenamiento para determinar si el empleado fué suficientemente capacitado en su área. También se coleccionarán datos de monitoreo bacteriano del personal para buscar evidencia de conteos altos frecuentes.

EQUIPO Y COMPONENTES: Revisión de documentación sobre esterilización para el equipo de producción y de laboratorio, componentes, materias primas y soluciones de prueba y medios de cultivo. Asegurarse que se ha dado mantenimiento adecuado al sistema HVAC en los intervalos requeridos. Verificación de filtros HEPA si se sospechan fugas, etc., y por último, asegurarse de que exista manejo y esterilización adecuada para las soluciones de laboratorio y medios de cultivo.

DESEMPEÑO DEL LABORATORIO: Récords de pruebas de esterilidad del laboratorio deben ser revisados para determinar la relación (histórica) de fallas en pruebas de esterilidad y reevaluaciones. La FDA indica expectativas de una relación falso-positivo $\leq 1.0\%$. Un valor mayor puede indicar problemas de contaminación en laboratorio. Si este dato es cierto para los métodos de producción (por ej., productos producidos asépticamente y productos terminalmente esterilizados, relación de falla $\leq 1.0\%$), es probable que la falla sea

producto del laboratorio. Para el caso de un producto con una relación de falla sensiblemente mayor que en otros productos, ello no indica fallas por contaminación en producción, sino una necesidad de revisar los procedimientos y técnicas de prueba para este producto. Es probable que el manejo requiera demasiada manipulación o sea demasiado complicada y puede provocar esta tasa alta de falla.

Normalmente se hacen determinaciones todo el tiempo de partículas en el aire, aún así, no hay ninguna indicación de que estas determinaciones estén relacionadas con un cierto nivel de contaminación microbiana y de partículas en el contenedor final. Esto es, se realizan una enorme serie de pruebas con una base racional, pero no se dan datos base para la validación. Aún así, en áreas clase 10,000 y 100,000, la biocarga casi con certeza es proporcional a las partículas en el aire. La diferencia con áreas estériles, es que las vestimentas estériles pueden producir partículas estériles y los productos estériles también (aerosoles) durante el llenado; en ambos casos, la carga particulada no tiene relación con los microorganismos viables en el aire.

G.- PRUEBA DE RECUPERACION (TIEMPO DE DESCONTAMINACION).

1.- PROPOSITO: Determinar la capacidad del sistema para recuperarse ante contaminación generada internamente.

2.- EQUIPO: Generador de humos visibles, contador de partículas, anemómetro de alambre caliente.

3.- METODO: a) El tubo de salida del generador de humos se coloca en una posición predeterminada, se genera humo durante 1-2 min y se apaga. b) Espere 2 min y avance el tubo de muestreo del contador de partículas en un punto directamente debajo de la fuente del humo y al nivel de la zona de trabajo. Registre el conteo de partículas. Si éste no es de $100/0.03 \text{ m}^3$ o menos, repita la prueba con un intervalo de espera mayor en incrementos de 1-2 min hasta que el conteo sea menor a $100/0.03 \text{ m}^3$. c) Repita para todas las áreas de la cuadrícula, registrando el tiempo de recuperación para cada una.

4.- CRITERIO DE ACEPTACION: El tiempo de recuperación no debe ser mayor a 2 min.

H.- PRUEBA DE CONTROL DE PRESION.

1.- PROPOSITO: Demostrar la capacidad del sistema para controlar los niveles diferenciales de presión dentro de los límites especificados.

2.- EQUIPO: Manómetro inclinado con resolución de 0.25mm de agua.

3.- METODO: a) Todos los sistemas de flujo laminar y de HVAC (calentamiento, ventilación y acondicionamiento de aire) debe estar en operación continua durante la realización de estas pruebas. b) Para evitar cambios inesperados en la presión (no debe ser < 10 Pascales entre un área y otra) y establecer una línea de base, todas las puertas de la instalación estéril deberán estar cerradas y no se permitirá "tráfico" a través de las instalaciones durante esta prueba. c) Tomar lecturas de presión en las posiciones indicadas en el diagrama del área. d) Las condiciones de esfuerzo deberán ser simuladas mientras se monitorean las presiones en las posiciones indicadas en la prueba.

4.- CRITERIOS DE ACEPTACION: a) Los diferenciales de presión deben ser los indicados en las condiciones de diseño a todos los tiempos y en condiciones estáticas. b) Estos diferenciales deben mantenerse en lo indicado por las condiciones de diseño bajo condiciones simuladas de proceso. c) Los diferenciales deben estar por encima de 0.02 plg de agua ($0.02 \text{ plg H}_2\text{O} \times 249.0889 = 4.98 \text{ N/m}^2 = \text{Pascales}$) en los ambientes primarios cuando ocurran condiciones de esfuerzo. d) El sistema no será aceptable si, en condiciones estáticas, dinámicas o de esfuerzo, la presión en el ambiente primario se hace menor a cero o negativa.

5.- REGISTRO: El reporte final de balanceo se integrará como parte del documento de validación.

El volumen de aire y la presurización son factores esenciales para mantener la integridad de un ambiente crítico. Dependiendo del tipo de sistema, varias estaciones de monitoreo están colocadas en el cuarto y corriente abajo y arriba de la red de distribución de aire para asegurar los diferenciales de presión entre los diferentes entornos. La velocidad de reacción de estos controles determinan en muchos casos, el tiempo de recuperación de un ambiente crítico, por ej., si un control de presurización es muy lento en su reacción tras una despresurización (al abrir una puerta), la integridad de esta sección puede estar en peligro.

La importancia de mantener diferenciales de presión en las cercanías del área aséptica dentro de los rangos especificados, no debe ser sobrevalorada. La revisión del flujo de aire que puede ocurrir si las presiones están desbalanceadas, puede permitir la entrada de aire contaminado de una región no controlada hacia el cuarto limpio y hacer inútil la labor de los filtros HEPA.

La mayoría de las instalaciones asépticas no están completamente selladas al flujo de aire dada la necesidad de líneas de movimiento del producto y aberturas o pasos de un lado a otro, por lo que la probabilidad de contaminación proveniente de áreas no controladas es muy real y particularmente de regiones técnicas no controladas en zonas superiores.

La única manera de evitar esta contaminación o de excluirla, se logra al mantener una presión positiva en el área controlada, a través de velocidades o tasa de descarga del aire altas y manteniendo un exceso de aire de entrada sobre la cantidad de descarga, creando entonces un diferencial de presión con respecto a áreas no presurizadas. Dentro de la instalación aséptica, sus diferentes áreas se clasifican con respecto a su grado de limpieza.

Aparatos especiales para monitoreo conocidos como manómetros diferenciales magnahélicos o fotohélicos, determinan la presión diferencial a través de diágramas y muestran el valor en términos de pulgadas de agua o alguna otra escala adecuada. Estos instrumentos son muy exactos y sensibles a cambios muy pequeños en la presión diferencial. Deseablemente se conectan a un sistema de alarma que emitirá una señal visual (luz intermitente) o auditiva (zumbador) y accionará un instrumento de grabación que reportará esta desviación sobre un rango preescrito de diferencial de presión.

La certificación de estos instrumentos y sistemas, requiere de su calibración contra un estándar certificado y verificando que las alarmas se activarán cuando los límites permisibles sean rebasados.

En lo que a presión y velocidades operacionales se refiere, los ductos de aire pueden clasificarse como sigue:

- 1.- Alta presión: 76mm de agua o mayores (positivas).
- 2.- Baja presión: 0-76mm de agua (positiva o negativa).

La presión operacional es determinada por las pérdidas friccionales por arrastre del aire en movimiento y por las pérdidas causadas por obstáculos en el camino libre, tales como rejillas, filtros de aire, serpentines, etc.

Cualquier sistema puede tener una combinación de componentes de alta/baja presión, dependiendo del punto en el cual se alimentará el aire a lo largo del sistema.

Como parte de la adecuación de aire, los límites son determinados por:

- Estabilidad dimensional.
- Integridad a ciertas presiones y volúmenes de aire.
- Vibración.
- Transmisión y generación de ruido.
- Exposición a daños.
- Apoyo.

Si no se cumple con todas estas limitantes, existe un problema potencial en la adecuación e integridad de un ambiente controlado, por lo que las especificaciones de aprobación deben ser verificadas, así como realizarse pruebas de integridad documentadas de los empaques durante la construcción, especialmente en aquellos casos en los que una falla pudiese causar la presurización de un ambiente no limpio.

I.- PRUEBA DE DISPERSION DE PARTICULAS.

1.- PROPOSITO: Verificar el paralelismo en el flujo de aire a través de toda la zona de trabajo y la capacidad de la instalación para limitar la dispersión.

Esta prueba puede aplicarse a discreción del comprador cuando se considere necesario.

2.- EQUIPO: Generador de humos visibles, contador de partículas, anemómetro de alambre caliente.

3.- METODO: a) Realice esta prueba después de terminadas las evaluaciones sobre la uniformidad de la velocidad de aire. b) Divida la zona de trabajo en cuadrícula de áreas iguales de 61 x 61.cm. c) Coloque el generador de humos con el tubo de salida apuntando en la dirección del flujo de aire y localizado en el centro de una de las áreas en el plano de la zona de entrada al área de trabajo. d) Si el humo se introduce a través de presión de aire, ajuste de tal manera que la velocidad de salida del humo iguale la velocidad del aire en este punto. e) Opere el contador de partículas con el tubo de muestreo al nivel de la zona normal de trabajo y en un punto alejado del generador de humo. Verifique que el contador indique concentraciones de partículas menores a 100 de $0.5\mu\text{m}$ o mayores. f) Mueva el tubo de muestreo hacia la fuente del humo desde todas direcciones al mismo nivel hasta el punto en que el conteo muestre un cambio repentino y rápido hasta niveles altos de partículas ($10^6/0.03 \text{ m}^3$). Esto define el patrón de dispersión lejano a la fuente del humo y demuestra el control del paralelismo en el flujo del área. g) Repita en cada cuadrícula. Prepare un diagrama que muestre las áreas mismas y los correspondientes patrones de dispersión.

4.- CRITERIO DE ACEPTACION: El grado en el cual la dispersión alejada del área de su generación es controlado y la regularidad del patrón (indicación de la desviación direccional en un sentido), depende de la configuración de la línea. Se recomienda que la dispersión no se extienda más allá de 61 cm en forma radial del punto de generación, es decir, a una distancia de 61 cm de éste, el conteo de partículas debe ser menor a 100 partículas/0.03 m³ en tamaño de 0.5µm o mayores.

J.- PRUEBA DE INDUCCION A LA FUGA.

1.- PROPOSITO: Determinar si existen intrusiones de aire no filtrado a las áreas limpias de trabajo, externos a los límites del área estéril a través de uniones, fugas y/o roturas en paredes, techos, etc., ajenos al estado de los sistemas de alimentación de aire presurizado y de aires no filtrados a través de las entradas al mismo.

2.- EQUIPO: Contador óptico de partículas.

3.- METODO: a) Medir la concentración de partículas fuera de los límites físicos del área estéril inmediatamente adyacentes a la entrada o ingreso a evaluar. Esta concentración deberá ser de al menos 100,000 partículas/0.03 m³ de un tamaño igual o mayor a 0.5µm. Si la concentración es menor, genere un aerosol para incrementar la concentración. b) Para checar fugas en la construcción (uniones), barrer toda el área de la unión a una distancia de 15.2 cm y una velocidad aproximada de 25 cm/min. c) Para detectar intrusiones en umbrales abiertos, medir la concentración dentro de los límites de la instalación a una distancia de 25 cm de la puerta abierta. d) Repita la misma prueba frente a todo tipo de aberturas (tomas eléctricas, visillos y cualquier abertura que conecte con el exterior). e) Repita estas pruebas mientras abre y cierra accesos al área estéril.

4.- CRITERIO DE ACEPTACION: No deben existir intrusiones provenientes de puertas abiertas o juntas que excedan el 0.1% de la concentración medida en el exterior.

K.- PRUEBA PARA CONTROL DE TEMPERATURA.

1.- PROPOSITO: Demostrar la capacidad del sistema de manejo de aire para controlar la temperatura entre $25^{\circ}\text{C} \pm 10\%$ durante todo el año.

2.- EQUIPO: Termómetro de bulbo seco calibrado, termoanemómetro o termopares y registro.

3.- METODO: a) Los sistemas de acondicionamiento de aire, deberán estar funcionando al menos 24Hr en forma continua antes de hacer estas determinaciones. Todas las luces del centro estéril deben estar encendidas durante las 24Hr mencionadas, así como durante las pruebas. b) Medir y registrar las temperaturas en intervalos de 15 min durante 2Hr en cada una de las posiciones indicadas de cada área (según la forma de reporte del cuarto).c) Esta prueba debe realizarse en condiciones dinámicas y estáticas.

4.- CRITERIO DE ACEPTACION: El sistema debe ser capaz de mantener una temperatura de bulbo seco de $25^{\circ}\text{C} \pm 10\%$ todo el año, con la ocupación y niveles de generación de calor especificados en el diseño.

1.- PRUEBA DE CONTROL DE HUMEDAD.

1.- PROPOSITO: Demostrar la capacidad del sistema de manejo de aire para controlar la humedad al nivel especificado para cada cuarto.

2.- EQUIPO: Termómetros de bulbo seco y húmedo; registrador automático de humedad.

3.- METODO: a) Ejecute estas pruebas cuando todos los procedimientos de balance hayan concluido. b) Mida y registre las humedades en condiciones y lugares especificados para cada cuarto en condiciones estáticas y dinámicas. c) Opere el sistema al menos durante las 6Hr previas al inicio de la prueba. d) De ser posible, registre temperaturas de agua al inicio y final de las pruebas.

Existen registradores que grafican diaria o semanalmente.

4.- CRITERIO DE ACEPTACION: La humedad relativa de cada punto del esquema, debe igualar los niveles especificados y los límites de tolerancia indicados en cada una de las formas de registro. Si se obtienen estos niveles, el sistema se acepta.

CRITERIOS DE ACEPTACION PARA AMBIENTES ANEXOS AL AREA ESTERIL.

Las pruebas anteriores deben repetirse. El conteo no deberá exceder la cuenta de 100,000 partículas/0.03 m³ de aire con diámetro de 0.5µm o mayores, para considerarse como aceptable. Es una práctica común el diseñar y operar ambientes anexos en niveles que no excedan esta cantidad, para proporcionar una protección adicional al producto final mientras está siendo procesado en el área crítica.

La siguiente tabla resume las fuentes de posible contaminación y los métodos de control sugeridos. Se recomienda la revisión de esta tabla antes de ejecutar los procedimientos descritos con anterioridad:

PERSONAL	<ul style="list-style-type: none"> · Cobertura total del cuerpo en áreas críticas y parcial en no críticas. · Flujo mínimo de personal y acceso restringido a medios críticos y asépticos. · Localización del equipo a manera de evitar manejo excesivo de materiales y movimientos de personal. · Limitar el número de personal de trabajo en ambientes críticos. · Procedimientos de operación para el personal.
PROCESO	<ul style="list-style-type: none"> · Procedimientos adecuados de limpieza y esterilización del equipo. · Separación y barreras entre operaciones de alto y bajo riesgo. · Equipo protector de flujo laminar. · Equipo de proceso diseñado para operar en áreas críticas: cubiertas y barreras para contener la contaminación proveniente de partes en movimiento. · Procedimientos de operación que aseguren un manejo, limpieza y esterilización de equipo y maquinaria correctos. · Estándares apropiados para la selección de los equipos y materiales de construcción. · Selección de las condiciones necesarias en los diversos ambientes de manufactura. · Instrumentos de vacío para limpieza de polvos u operaciones generadoras de contaminantes.
MATERIALES	<ul style="list-style-type: none"> · Control y selección de materiales. · Procedimientos de esterilización y filtración. · Procedimientos para manejo de materiales y equipo o métodos de control y pruebas para asegurar niveles de limpieza y esterilidad.
AIRE	<ul style="list-style-type: none"> · Sistemas de filtración · Monitoreo de niveles de limpieza. · Procedimientos para validación de sistemas de aire. · Procedimientos de mantenimiento.

La siguiente tabla establece guías para los niveles de limpieza requeridos para una operación típica de manufactura.

OPERACION	CLASE	NIVEL DE LIMPIEZA (partículas de 0.5µm o mayores)
Almacén	-----	-----
Preparación	100,000	No más de 100,000
Filtración	100,000	No más de 100,000
Area de llenado	100,000 o mejor	No más de 100,000
Línea de llenado (punto de uso)	100	No más de 100

PRUEBAS EN CONDICIONES ESTATICAS Y DINAMICAS.

Las pruebas de desempeño efectuadas en condiciones estáticas, sirven para generar los datos para determinar la línea base y hasta qué grado los parámetros ambientales son afectados por el proceso una vez que las pruebas han sido repetidas en condiciones dinámicas o simuladas de completa operacionalidad. Es, tras de este análisis, que se hacen cambios en procedimientos, equipo, métodos, etc.

Las pruebas de desempeño ejecutadas en condiciones dinámicas, son la única manera de obtener una representación clara de las condiciones prevalentes en el medio. La calificación y validación de un sistema de control ambiental, puede hacerse solamente si las pruebas de desempeño se efectúan en condiciones tanto estáticas como dinámicas.

Los protocolos deben ser diseñados para cada uno de los juegos de condiciones arriba descritos.

PRUEBAS DE ESFUERZO.

Los protocolos para pruebas de desempeño ambiental presentan un concepto general en el programa de validación del sistema de control ambiental, en lo que al equipo (instalación) se refiere. El concepto fundamental es el determinar la capacidad del sistema para permanecer estable durante todo el tiempo de operación, es decir, su continuidad. Las condiciones de esfuerzo se "crean" o forzan para determinar el intervalo de recuperación del control en un sistema individual o de cuartos. Estas condiciones creadas artificialmente, representan situaciones posibles, aunque poco probables y son predeterminadas basándonos en el diseño particular del sistema y las pruebas de desempeño: temperatura, conteo de partículas, etc. Los resultados obtenidos son verificados a través de condiciones de operación adecuadas y se toma una determinación sobre si el sistema es aceptable; si no lo es, se establecen sistemas de alerta para reportar condiciones no aceptables. Estas pruebas de esfuerzo también se usan para medir y observar la capacidad del sistema para recuperarse tras de que se ha llegado a condiciones límite no aceptables. Es aquí donde los conocimientos sobre hardware, métodos y procedimientos y la farmacéutica industrial juegan un papel fundamental. Las pruebas de esfuerzo y sistemas de alerta, también deben ser consideradas por parte del grupo de trabajo.

FORMULARIOS DE REPORTE.

Los protocolos definen los procedimientos a utilizar para verificar el desempeño de equipo calificado. Como parte de la validación, los resultados obtenidos deberán ser cuidadosamente registrados y comparados contra las condiciones del diseño. Las desviaciones o variaciones que resultan opuestas a los niveles especificados, determinan qué tan adecuado es el equipo, y los formatos de reporte representan los documentos para la certificación del sistema.

Los formatos de reporte deben incluir fecha, hora de inicio y terminación, nombre de la persona que realiza la prueba, localización, lista del equipo y sus correspondientes números de serie, fechas de calibración, temperatura, humedad y velocidad del aire, (cuando sean necesarias); condiciones de diseño, condiciones reales, firmas de las personas involucradas en la prueba, diagramas que muestren su localización.

La lista de información incluida, puede ampliarse tanto como sea necesario.

EQUIPO DE MEDICION.

Es necesario estar informado acerca del tipo de material a emplear y su uso adecuado.

Cada instrumento de medición es un elemento de comparación contra un estándar de referencia. Este proceso se conoce como calibración. Las necesidades de calibración y sus procedimientos varían, por lo que cada vez que se utiliza una pieza de equipo durante los procedimientos de validación, el apego a los requerimientos de calibración debe ser verificado antes de iniciar. La falta de documentación adecuada, puede anular un proceso de validación.

También es fundamental un conocimiento de las capacidades de operación del sistema. La localización inadecuada de los procesos de muestreo, tales como contadores de partículas inadecuadamente colocados, puede traer como consecuencia, resultados confusos e inexactos.

Debe establecerse un programa intenso de capacitación y entrenamiento para nuevos operarios y una calificación mínima debe exigirse antes de aceptar a nuevos candidatos.

CONTROLES.

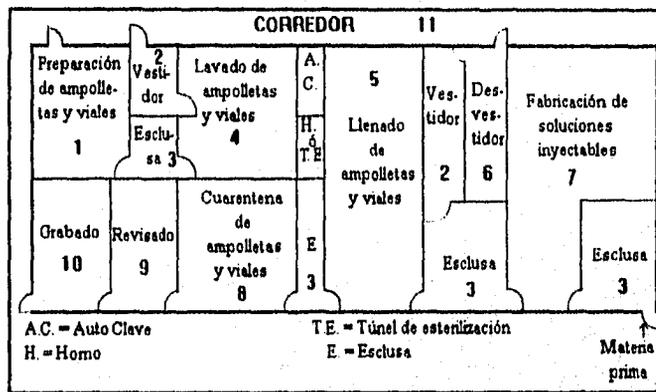
La combinación de equipo diseñado para abastecer el balance necesario de condiciones ambientales debe ser monitoreado constantemente, así como el medio en particular y las funciones de control para asegurar una operación continua y adecuada. Una función de control, es una operación de retroalimentación que consiste en el análisis continuo de las condiciones que proporciona el equipo y aquellas que prevalecen en el ambiente controlado. La comparación continua de la entrada de información, las condiciones esperadas y previamente establecidas, activa las funciones de retroalimentación que proporcionarán el balance propio y adecuado.

El grado y complejidad del sistema de control, estará indicado por el tipo de proceso, el tamaño de las instalaciones, los tipos de sistema utilizado para la conservación de energía, los implementos, instrumentos de seguridad requeridos para el proceso y por las autoridades federales o locales.

Los aparatos de control y la señal de control, pueden ser respectivamente activados y transmitidos por medio de energía neumática o eléctrica. La selección se hace en base a costo, velocidad de reacción, disponibilidad, precisión en el servicio, desempeño, etc.

Los aparatos de control más comunes en el área estéril, son termostatos y humidistatos. Uno controla todos los instrumentos de enfriamiento y calentamiento y el otro controla la humedad. La detección y medición de temperatura y humedad es realizada por un rango de aparatos que van desde termopares, instrumentos operados por mercurio, termosensores de cables calientes, espejos plateados con oro, etc. El costo y tipo en la mayor parte de los casos, es directamente proporcional a la exactitud y desempeño, condiciones, otra vez, exigidas por el proceso.

V.- REVISION DE LA APLICACION DE LOS REQUERIMIENTOS BASICOS EN LA ELABORACION DE PRODUCTOS PARENTERALES EN UN MODELO DE AREA ESTERIL.



ESQUEMA DE UN MODELO DE AREA ESTERIL

En base a los protocolos descritos anteriormente, elaboraremos una tabla en la que se indicarán las pruebas que se realizan en cada una de las áreas que conforman un área estéril.

PRUEBAS												
Area #	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1											✓	✓
2		✓		✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
3				✓	✓	✓	✓				✓	✓
4		✓		✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓
5		✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓
6		✓		✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
7							✓			✓	✓	✓
8							✓				✓	✓
9											✓	✓
10											✓	✓
11											✓	✓

Donde:

A = Calificación de filtros HEPA. Esta prueba sólo la realiza el fabricante porque es destructiva.

B = Prueba de uniformidad en la velocidad del aire.

C = Prueba para patrones de flujo.

D = Prueba de conteo de partículas (esta prueba nos ayuda en la clasificación de las áreas).

E = Muestreo de partículas microbianas en el aire.

F = Muestreo de superficies.

G = Prueba de recuperación (tiempo de descontaminación).

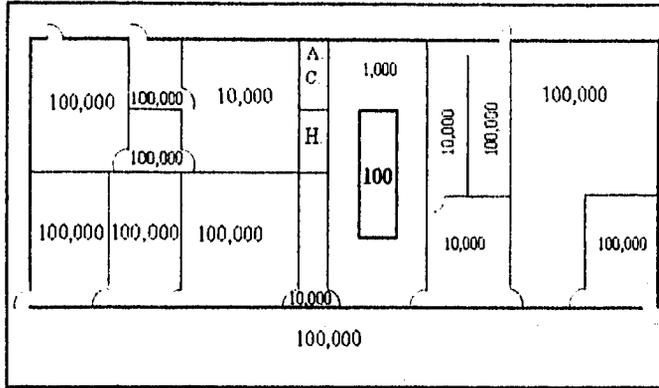
H = Prueba de control de presión.

I = Prueba de dispersión de partículas.

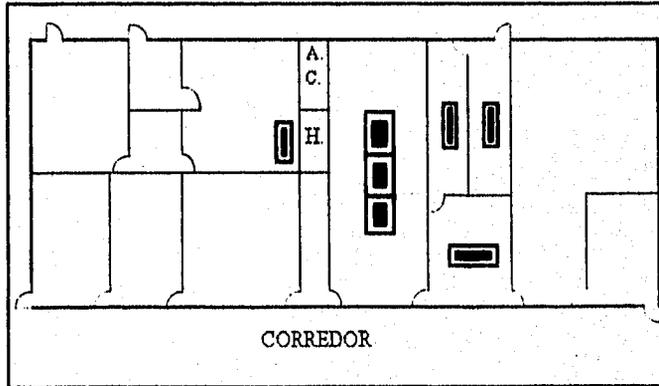
J = Prueba de inducción a la fuga.

K = Prueba para control de temperatura.

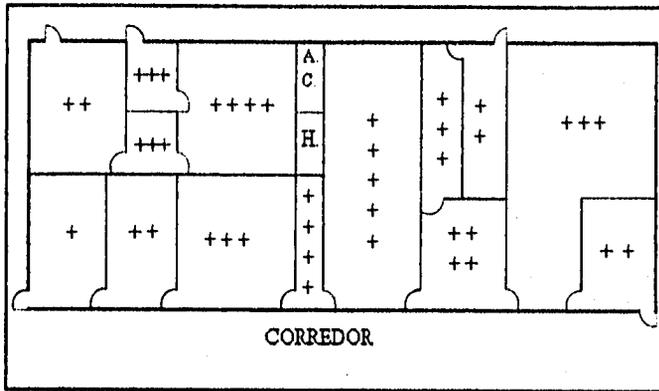
L = Prueba de control de humedad.



CLASIFICACION DE AREAS



LOCALIZACION DE FILTROS HEPA



DISTRIBUCION DE PRESIONES

VI. DISCUSION Y CONCLUSIONES

En primer lugar, no debemos olvidar el hecho de que la Industria Farmacéutica es un negocio y su éxito depende básicamente de la calidad de sus productos, la cual se logra mediante controles basados en especificaciones realizadas de acuerdo a las BPM's, desde el diseño del laboratorio hasta la salida del producto.

Antes que nada, debemos realizar un protocolo que especifique todos los controles que se efectuarán para cumplir los requerimientos de construcción (instalaciones y servicios), ambientales (físicos y microbiológicos) y de operación (personal) mismo que incluirá las variaciones y frecuencia con que se realizarán, y establecer un procedimiento de verificación de que el área estéril ha sido diseñada, construida y se mantiene en óptimas condiciones para producir productos de acuerdo a normas de calidad establecidas.

En las pruebas de calificación descritas en los capítulos anteriores se menciona el nombre del equipo recomendado para realizar las evaluaciones. No profundizamos en su uso ya que existen diversos modelos que varían en el precio y desempeño, pero cuyo fundamento es básicamente el mismo.

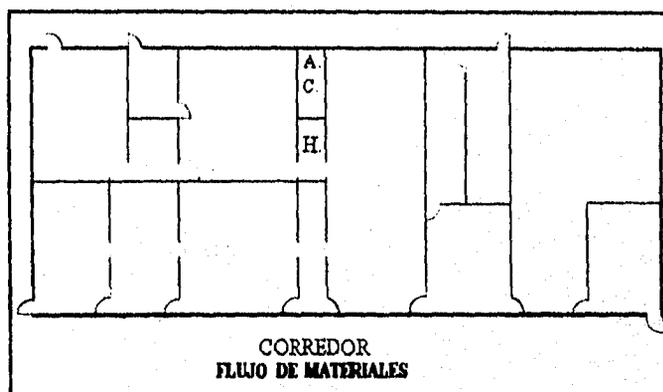
Las pruebas de validación las podemos separar en dos tipos:

1. Pruebas para clasificar áreas: conteo de partículas, dirección de flujo de aire, tiempo de descontaminación y número de cambios de aire por hora. Estas son las primeras pruebas que se efectúan al arrancar una Planta Farmacéutica.

2. Pruebas de operación: temperatura, humedad relativa, flujo laminar y velocidad del aire en superficie de trabajo, monitoreo microbiológico, muestreo volumétrico de aire, muestreo de superficies expuestas y ocultas, así como también el

llenado simulado. A la salida del producto se efectúan dos pruebas : de hermeticidad y de esterilidad.

El flujo de materiales y de personal es unidireccional, con lo que se evita contaminación cruzada y se producen mínimas modificaciones al ambiente.



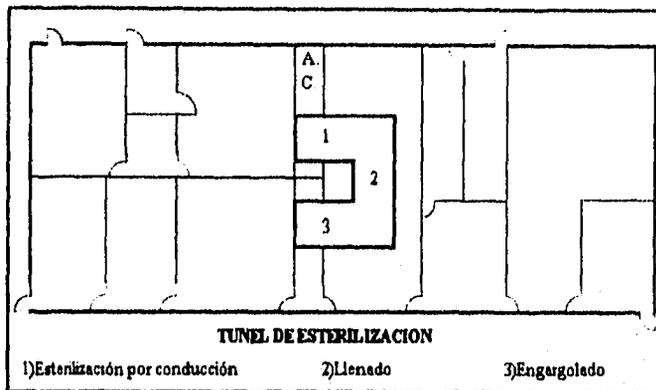
El grado de limpieza deseable por diseño en cada área de nuestro modelo se define con la clasificación de las mismas, diferenciando las áreas críticas de las que no lo son. Las esclusas funcionan como barreras adicionales entre estos ambientes. La caída de presiones en cascada hacia las áreas con menor control de limpieza evita la entrada de contaminantes aéreos al área crítica.

Como ejemplo de la frecuencia con que se efectúan algunas de las pruebas de validación, tenemos:

PRUEBA	FRECUENCIA
B	Mensual
C	Sólo en el arranque o antes de empezar nuevo lote
D	Mensual
E	Mensual o con cada lote, según la NOM.
F	Cada ocho días o cada turno
G	Sólo si no se está trabajando en ese momento o al arrancar la planta
H	Dos veces al día (diaria)
I	Igual que G.
J	Mensual
K	Diario
L	Diario (con. registradores diarios, semanales o mensuales)

La decisión de la frecuencia de calificación y de efectuar las mismas en condiciones estáticas, dinámicas o ambas, dependerá del criterio y necesidades de cada Laboratorio, sin olvidar la calibración continua de todos los aparatos.

En la Industria Farmacéutica, la principal fuente de contaminación es el ser humano, por lo que se ha tratado de evitar todo contacto de éste con el producto; muestra de ello son los requerimientos más estrictos en las normas de calidad y el avance tecnológico, demostrado en el empleo de túneles de esterilización, de la siguiente manera:



Así, se elimina casi en su totalidad la intervención humana y por lo tanto, también la contaminación generada por ésta.

Es evidente que en el desarrollo de los temas antes propuestos, dos materias que se consideran en términos diferentes, la Ingeniería Química y la Tecnología Farmacéutica están íntimamente ligados. De esta manera se comprobó su aplicación conjunta en la Industria Farmacéutica para la obtención de mejores productos, mayor productividad y menor afectación al confort del personal.

Por último, el tema y los artículos de este trabajo cambian constantemente (lo que está accesible actualmente puede perder validez o ser mejorado en un período muy corto de tiempo) ya que la Industria Farmacéutica se encuentra en constante evolución y la actualización informativa se vuelve indispensable.

VII.- TERMINOS Y DEFINICIONES

VII.1) CONCEPTOS BASICOS DE PSICROMETRIA

HUMEDAD: es la concentración de vapor de agua en una mezcla gaseosa (aire).

HUMEDAD MOLAR (\bar{Y}): Es la relación entre el número de moles de agua

$$\bar{Y} = \frac{n_{H_2O}}{n_{A.S.}} = \frac{\bar{P}_{H_2O}}{P - \bar{P}_{H_2O}}$$

HUMEDAD ABSOLUTA: (Y) Kg/Kg: Cantidad de masa de agua contenida en la unidad de masa de Aire Seco (A.S.):

$$Y = \bar{Y} \frac{PM_{H_2O}}{PM_{A.S.}} = \frac{\text{mol } H_2O}{\text{mol A.S.}} \times \frac{PM_{H_2O}}{PM_{A.S.}} = \frac{\text{lb } H_2O}{\text{lb A.S.}}$$

Donde: \bar{Y} = Humedad molar.

$$Y = \frac{18 p_{H_2O}}{29(p_T - p_{H_2O})} = \frac{18 \eta_{H_2O}}{29(\eta_T - \eta_{H_2O})}$$

La expresión anterior también puede definirse en función de las presiones parciales como sigue:

$$Y = \frac{\bar{P}_{H_2O}}{\bar{P}_{A.S.}} \times \frac{PM_{H_2O}}{PM_{A.S.}} = \frac{\bar{P}_{H_2O}}{P - \bar{P}_{H_2O}} \times \frac{M_{H_2O}}{M_{A.S.}} \quad \text{Donde: P = Presión total}$$

HUMEDAD DE SATURACIÓN (Ys): Un gas saturado es aquel que se encuentra en equilibrio con el líquido a la temperatura del gas. De acuerdo con la Ley de Dalton, la presión parcial del vapor en un gas saturado es igual a la presión de vapor del líquido a la temperatura del gas, como se indica a continuación:

$$Y_s = \frac{P_{H_2O}^0}{P - P_{H_2O}^0} \times \frac{M_{H_2O}}{M_{A.S.}}$$

%Y: Es igual a la Y de un sistema en relación a la Ys de ese sistema:

$$\%Y = \frac{Y}{Y_s} \times 100 = \frac{\bar{P}_{H_2O} / P - P_{H_2O}^0}{P_{H_2O}^0 / P - P_{H_2O}^0} \cdot Y_r$$

HUMEDAD RELATIVA (Yr): Presión parcial del vapor de agua en el aire dividido por la presión de vapor del agua a una temperatura dada:

$$Y_r = \frac{\bar{P}_{H_2O}}{P_{A.H.}^0} \times 100 \quad \text{Donde: A.H. = Aire Húmedo}$$

CALOR HUMEDO (Cs) KJ/KgK: Calor requerido para elevar en una unidad de diferencia de temperatura (ΔT) a presión constante, una unidad de masa de aire seco y el vapor asociado a la misma; también puede definirse como la capacidad calorífica, a presión constante, de una mezcla de aire-vapor de agua expresada en base a una unidad de aire totalmente seco:

$$C_s = C_p \text{ aire} + (C_p \text{ vapor de agua}) Y = 0.24 + 0.46 Y$$

Donde: Cp = Capacidad calorífica

La ecuación anterior puede simplificarse en el caso de una mezcla de gases perfectos, donde Cs es una función solamente de la humedad:

$$h = S(T - T_0) + Y \lambda_0$$

VOLUMEN HUMEDO (Vh) m³/Kg: Volumen que abarca la unidad del gas o del A.S. más el volumen del vapor que contenga el gas a la presión y temperatura del sistema (es el volumen a Y constante):

$$Vh = \left(\frac{1}{M_{A.S.}} + \frac{1}{M_{H_2O}} \cdot Y \right) \frac{RT}{P} \quad \text{Considerando ambos gases como ideales}$$

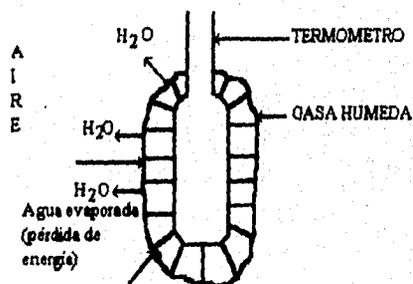
Simplificando la ecuación:

$$Vh = \left(\frac{1}{29} + \frac{1}{18} Y \right) \frac{\text{gmol}}{\text{g.A.S.}} \times 22.4 \frac{\text{l}}{\text{gmol}} \times \frac{T(K)}{273(K)} \times \frac{\text{latm}}{P(\text{atm})}$$

$$Vh = (0.03448 + 0.0555 Y) 0.08205 \frac{T}{P} \frac{\text{l}}{\text{g.A.S.}}$$

TEMPERATURA DE BULBO SECO (Tbs): Temperatura que registra un termómetro ordinario para un gas en F o °C (ó R ó K).

TEMPERATURA DE BULBO HUMEDO (Tbh): Temperatura registrada por un termómetro cuyo bulbo está recubierto por una tela humedecida y puesto en contacto con una corriente rápida de aire. Al ponerse en contacto una corriente de gas con un líquido, la humedad del gas aumenta por la evaporación del líquido, enfriándose el último por la pérdida de calor que sufre al evaporarse. En el equilibrio, el calor interno multiplicado por el gas, es igual al calor requerido para evaporar, quedando la temperatura del líquido registrada como Tbh.



En el equilibrio, entre las velocidades de transferencia de energía al bulbo y la evaporación del agua: $H_{hk}(2) = H_{hk}(1) - \lambda$

Es la temperatura del equilibrio dinámico que se tiene en una superficie de agua (húmeda) cuando la velocidad de transferencia de calor a la superficie por convección, es igual a la velocidad de transferencia de masa desde la superficie. En el equilibrio, asumiendo cambios despreciables en la temperatura de bulbo seco, un balance de calor en la superficie es:

$$kg \cdot \lambda \cdot (P^0 - \bar{P}) = hc(Tbs - Tbh)$$

Donde: kg = Coeficiente de transferencia de masa, $Kg/(h)(m^2)(atm)$

λ = Calor latente de vaporización, $Kcal/Kg$ referida a Tbh

P^0 = Presión de vapor de agua a la Tbh , atm

\bar{P} = Presión parcial del vapor del agua en el gas, atm

hc = Coeficiente de transferencia de calor, $Kcal/(h)(m^2)(^{\circ}C)$

Tbs = Temperatura de la mezcla aire-vapor de agua, $^{\circ}C$

Tbh = Temperatura de bulbo húmedo, $^{\circ}C$

Bajo condiciones normales, la presión parcial y la presión de vapor son relativamente pequeñas respecto a la P y la ecuación del bulbo húmedo puede ser escrita en términos de las diferencias de humedad, como:

$$Ys - Y = (Tbs - Tbh) \frac{hc}{\lambda K}$$

Para el caso de mezcla aire-agua, el coeficiente vale aprox. 0.5. Podemos determinar Tbh de acuerdo con la ecuación:

$$P_{H_2O}^0 - \bar{P}_{H_2O} = 0.5(Tbs - Tbh)$$

También conocida como ecuación psicrométrica.

El coeficiente hc/K' se denomina coeficiente psicrométrico y puede determinarse por la expresión:

$$\frac{hc}{K'} = C_s \left(\frac{Sc}{Pr} \right)^{1/3}$$

Donde: C_s = Calor húmedo

Sc = Número de Schmidt = μ/PD ; Donde: μ = Viscosidad (Kg/H.m)

P = Densidad (Kg/m³)

D = Difusividad (m²/H)

Pr = Número de Prant = $(C_p \cdot \mu / K)$; Donde: C_p = Capacidad calorífica (cal/g °C)

K = Conductividad

térmica (cal/m²(°C/m))

VIL2) PROPIEDADES DE AIRE HUMEDO A PARTIR DE LA GRAFICA DE HUMEDAD.

TEMPERATURA DE ROCIO (Tr): Temperatura a la cual, al enfriar a presión constante un sistema gaseoso, se presenta la primera gota de líquido por condensación de humedad (temperatura a la que es preciso enfriar una mezcla de gas-vapor a humedad absoluta constante para que alcance su saturación).

ENTALPIA (H), Kcal/Kg A.S.: Cantidad de calor contenido en el aire contada a partir de los 0°C (a cualquier temperatura se supone en la saturación; para el aire no saturado se tendrá que corregir utilizando la línea de variación de entalpía, en casos en los que es necesaria una gran precisión. En casos normales de acondicionamiento, se puede prescindir de dicha corrección) considerando todas las posibles contribuciones: calor latente, sensible, de condensación, etc.

$$H = C_s (t - t_0) + Y \lambda_0 = (0.74 + 0.46 Y) (t) + 597.2 Y$$

ENTALPIA TOTAL (H): Es la cantidad de calor que es necesario agregar a la unidad de masa del gas más todo el vapor que contenga para llevarlo desde la T de referencia hasta la T a la cual se encuentra el sistema:

$$H = (\bar{C}_p)_{H_2O} (T_{bs} - T_0) + (\bar{C}_p)_{AS} (T_{bs} - T_0) + \lambda_0 Y$$

$$H = Ch (T_{bs} - T_0) + \lambda_0 Y$$

Donde: λ_0 está referido a 0°C = 596.7 cal/g

PUNTO DE ROCIO: Temperatura a la cual el gas se encuentra saturado con vapor. Si se enfría el gas, la primera gota de líquido se forma a esta temperatura (temperatura a la cual la humedad de un compuesto es igual a la humedad de saturación).

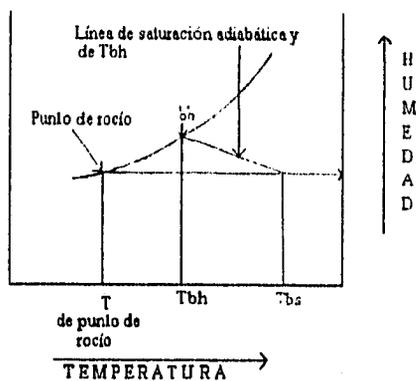
TEMPERATURA DE SATURACION ADIABATICA (Ts): Si una corriente de aire es íntimamente mezclada con una cantidad de agua a una Ts en un sistema adiabático, la temperatura del aire decrecerá y su humedad se incrementará. Si la temperatura del aire es tal que el aire abandonando el sistema está en equilibrio con el agua, esta temperatura será igual a Ts y la línea que relaciona la temperatura y la humedad del aire, corresponderá a la de saturación adiabática, cuya ecuación es:

$$Y_s - Y = Ch/\lambda_s (T_{bs} - T_s)$$

CALOR SENSIBLE: Corresponde a la Δ de entalpía (normalmente para un gas) entre una temperatura de referencia y la temperatura del material de estudio.

PUNTO DE REFERENCIA: Situado a los 26.7°C y 50% de Yr. Se emplea junto con la escala de factor de calor sensible (relación entre los calores sensible y total) para trazar las líneas del proceso de aire acondicionado.

La siguiente gráfica muestra la gráfica de la línea de bulbo húmedo conforme Tbs
→Tbh:



Presentación general de la gráfica de humedad que muestra la localización de las temperaturas de bulbo húmedo y de bulbo seco, del punto de rocío y de la temperatura del punto de rocío, de la línea de saturación adiabática y de la línea de bulbo húmedo.

El término vapor es usado para denotar la fase de vapor de las especies condensables y el término gas está referido a las especies no condensables.

VII.3) DEFINICIONES BASICAS PARA EL MANEJO DE LAS BPM's.

INYECTABLE: Forma farmacéutica que contiene un principio activo, completamente libre de microorganismos, sin pirógenos y que se administra a través de una o más capas de la piel. Es la forma farmacéutica que requiere más cuidado en su preparación ya que el organismo es muy sensible a la introducción de elementos extraños, pudiendo reaccionar con consecuencias graves.

Los preparados inyectables están constituidos por soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, envasados en recipientes que conservan la esterilidad del contenido.

Sin duda, por su universalidad, el disolvente más usual y adecuado es el agua, cuya constante dieléctrica elevada hace posible la disolución de electrolitos. El "agua estéril para inyectables", como su nombre lo indica, no debe contener microorganismos ni pirógenos y con un contenido en sólidos totales no mayor de 10ppm, es decir, 10 mg/l.

El cierre del envase (ampolletas), se efectúa por fusión a la flama del mismo vidrio, de modo que en el terminado del producto no interviene otro material. El envase contiene una sola dosis, ya que no podría mantenerse estéril su contenido si hubiera que reservarlo para otras aplicaciones. Se utilizan envases de vidrio borosilicatado y en algunos casos el vidrio es tratado. Otros tipos de vidrio no son aconsejables pues no resisten la esterilidad en autoclave, confiriendo alcalinidad a las soluciones y desprendiendo pajuelas en las mismas.

Cada componente del fármaco y todas las superficies del equipo que estarán en contacto con él, deben ser preesterilizados. Esta esterilización es relativamente simple y puede validarse para obtener un alto grado de esterilidad. En el proceso aséptico existe mayor problemática porque se realiza un ensamblado en un medio difícil de controlar, ya que existen objetos esterilizables y no esterilizables en movimiento. Algunos estudios demuestran que la contaminación aérea es la ruta principal de contaminación en productos estériles durante la operación de llenado.

PIROGENOS: Son productos secundarios o exotoxinas del metabolismo del microorganismo; sustancias polisacáridas de alto peso molecular, como los desechos del microorganismo debidos al estallamiento, destrucción o muerte del mismo y que elevan la temperatura corporal. La fuente principal de pirógenos bacterianos son los bacilos Gram (-), generadores de endotoxinas que se originan en la pared celular de la bacteria y que son muy resistentes a la inactivación por métodos químicos y físicos.

La prueba para determinar la presencia de pirógenos bacterianos, se efectúa utilizando al conejo como reactivo, pues responde del mismo modo que el hombre a

estos ensayos, y consiste en la medición de la respuesta febril a la inyección pirogénica que se aplica en la vena marginal de la oreja del animal. Cuando se efectúan muchos ensayos empleando gran cantidad de conejos, se utilizan termopares que registran la temperatura en dispositivos de fácil y rápida lectura y que no requieren movilizarlos.

Prueba de LAL (por sus siglas en inglés): El reactivo lisado de *limulus amoebocito*, es un lisado derivado de amebocitos de *Limulus Polyphemus* lavados, para uso en la detección cualitativa de endotoxinas bacterianas Gram (-) por el método de gel-clot (coagulación).

Esta prueba es el medio más sensible y específico para detección y determinación de endotoxinas, productos secundarios de bacterias Gram (-) que producen fiebre (pirógenos). El fundamento del ensayo es la opacidad y coagulación fácilmente reconocibles, causadas por las endotoxinas en LAL. La simplicidad y bajo costo de la prueba la hace adecuada para evaluaciones de líquidos en proceso y materias primas, así como fármacos terminados, productos biológicos e instrumental. La prueba para endotoxinas bacterianas de la USP y los lineamientos de la FDA para prueba de LAL, proporcionan métodos estándar para validar esta evaluación como reemplazo de la prueba de pirógenos en conejos.

El método de gel-clot LAL, es una prueba sencilla y reproducible que únicamente requiere de mezclar el preparado o reactivo comercial con el espécimen de prueba e incubando la muestra (sin movimiento), durante 60 min a 37°C. Una respuesta positiva indica que en la muestra existen endotoxinas en concentración mayor o igual a la sensibilidad del reactivo, representada por lambda (λ).

Un estudio comparativo en 1970, demostró que la prueba de LAL era más sensible que la prueba en conejos y que la reactividad (grado de gelación e incremento en la opacidad) se correlaciona directamente con la concentración de endotoxina.

La reacción de LAL requiere de un pH neutro y es proporcional al tiempo y concentración. Generalmente está limitado a soluciones acuosas o a extractos del espécimen de prueba. La mayoría de las posibles interferencias a esta prueba pueden ser solucionadas a través de diluciones.

DESPIROGENIZACION: Ciclo: 280-300°C durante 30 min en horno, logrando la carbonización total de la materia por calor seco. El tiempo del ciclo contabiliza a partir de que toda la carga tenga la misma temperatura.

ENDOTOXINAS: Lipopolisacáridos que se derivan de las paredes celulares de los microorganismos Gram (-) y tienen efectos tóxicos y pirogénicos cuando son inyectados *in vivo*.

PARTICULAS NO VIABLES: Son aquellas que soportadas por un medio nutritivo y mantenidas bajo condiciones adecuadas durante un período de tiempo establecido, no desarrollan crecimiento bacteriano.

PARTICULAS VIABLES: Si desarrollan crecimiento bacteriano.

MICROBIO: [*mikros*: pequeño, *bios*: vida]. Organismo microscópico. Se aplica el término a bacterias, protozoarios, virus, hongos y rickettsias

CONTAMINACION: Presencia de entidades físicas, químicas y/o biológicas indeseables en un producto.

CONTAMINACION CRUZADA: Presencia de entidades físicas, químicas y/o biológicas indeseables en un producto, procedentes de otros procesos de manufactura correspondientes a otros productos que se fabrican en la misma Planta.

CONTAMINACION DEL AIRE: Presencia en el ambiente de uno o más contaminantes (partículas viables y/o no viables) en cantidad y durante un tiempo suficiente para ser dañinos al bienestar y salud humanos y que puedan contaminar los productos en elaboración.

CONTAMINANTES DEL AIRE: Se clasifican según su origen y estado físico. Si son emitidos al aire, se conocen como contaminantes primarios. Si son formados después de una emisión y formados en una reacción con material ya existente en el aire, se conocen como contaminantes secundarios. Por su estado físico pueden clasificarse en contaminantes particulados (fragmentos diminutos de materia en forma sólida o líquida) o gaseosos (orgánicos o inorgánicos).

BLOQUE PARA LA PREPARACION DE PRODUCTOS ESTERILES: Conjunto de zonas de una Planta Farmacéutica destinado a la preparación y envase de medicamentos que deben suministrarse al humano en forma estéril y que no pueden ser esterilizados en sus envases primarios finales.

AREA ESTERIL: Zona delimitada por paredes, techo, piso y accesos, en la cual se tiene un estricto control sobre la cantidad de material particulado (vivo o inerte) presente, así como de las condiciones de temperatura, humedad y sobrepresión requeridas para los procesos que se lleven a cabo en ella.

AREA CRITICA: Es la región del área de llenado en la cual el contenedor final se encuentra expuesto al aire del cuarto hasta que el cierre elastomérico se lleva a cabo.

AREA ASEPTICA: En condiciones de ausencia de microorganismos capaces de causar una infección o contaminación.

ZONA CIRCUNDANTE: Aquella que cumple con calidad de aire 10,000 o 100,000 y no necesariamente debe tener flujo laminar.

MEDIO AMBIENTE CONTROLADO: Areas de procesamiento especialmente construidas y controladas, diseñadas para minimizar la contaminación por partículas pero no con la intención de obtener condiciones asépticas. Estas áreas incluyen las de manufactura no estéril, como aquellas en donde se realizan determinaciones de peso, mezclas, formulaciones, lavado de contenedores, partes y equipo, etc.

ESCLUSA: Espacio cerrado con 2 o más puertas, las cuales comunican a uno o más cuartos, con el propósito de controlar el flujo de aire entre los cuartos y es utilizado para el ingreso y egreso de personal y materiales.

PROCESO ASEPTICO: Métodos de manufactura para productos estériles que no estarán sujetos a esterilización terminal. El objetivo que persigue este proceso, es el de ensamblar productos previamente esterilizados: contenedores y sellos o cierres, dentro de un medio especialmente diseñado y controlado que minimiza la contaminación potencial microbiológica o de partículas inertes.

ESTERILIZACION: Es el proceso mediante el cual se eliminan totalmente los microorganismos que puedan contaminar los productos.

ESTERILIDAD: Condición de equipo, materiales y productos en los que se pretende ausencia de microorganismos viables.

NIVEL DE ASEGURAMIENTO DE ESTERILIDAD (SAL): Probabilidad de que un producto pueda contener microorganismos viables que hayan sobrevivido al proceso de esterilización.

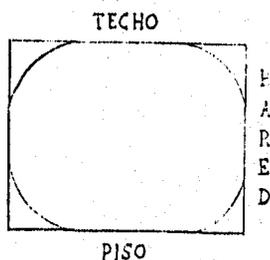
pH: Es una abreviación de *pondus hydrogeni* y lo propuso el científico danés S.P.L. Sørensen en 1909, para expresar las pequeñas concentraciones de iones Hidrógeno.

$$\text{pH} = \log a \text{H}^+$$

Esta definición está íntimamente relacionada a la definición operacional de pH el cual es corrientemente definido usando una instalación de electrodo de Hidrógeno estandarizado y buffers estándar de acuerdo con las recomendaciones de la IUPAC. Este se mide usando una instalación con 2 electrodos: el electrodo indicador y el electrodo de referencia, los cuales, a menudo se integran en uno solo (electrodo combinado). Cuando los 2 electrodos se introducen en una solución, se establece una pequeña celda galvánica. El potencial desarrollado depende de ambos electrodos.

Las condiciones de medición ideal, existen cuando sólo el potencial de electrodo indicador cambia en respuesta a la variación de pH, mientras que el potencial del electrodo de referencia permanece constante.

CURVA SANITARIA: Es el acabado redondeado que se le da a las aristas de las uniones piso-pared-techo. Se recomiendan curvas con un radio de 1.3 cm.



DESINFECCION: Acción de eliminar microorganismos patógenos en objetos y superficies.

DESINFECTANTE: Agente químico con actividad germicida sobre microorganismos. La actividad no siempre se extiende a las formas esporuladas.

GERMICIDA: Sustancia capaz de matar las formas vegetativas de microorganismos.

VII.4) DEFINICIONES SOBRE VALIDACION.

VALIDACION: Método científico que proporciona evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso. Es decir que el proceso se encuentra bajo control en su operación. Según la FDA (del inglés: Food and Drug Administration) de los E.U., publicada en Junio de 1987: "la validación es el establecimiento de evidencia documentada, la cual provee un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con especificaciones y atributos de calidad predeterminados".

VALIDACION PROSPECTIVA: Es la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado, que demuestre que las operaciones se encuentran bajo control (aplicable a nuevos productos, reformulaciones o cambios de equipo en procesos).

VALIDACION RETROSPECTIVA: Es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción, Análisis y control de que un producto ya en distribución está siendo fabricado con efectividad (no aplicable a equipos de proceso).

VALIDACION DE PROCESOS: Las razones de la Industria Farmacéutica para validar un proceso o método son:

a) Regulación sanitaria, marcados por la Ley General de Salud para productos farmacéuticos.

b) Aseguramiento de la calidad del producto.

c) Aspectos económicos (reducción de costos). Un proceso validado, implica tener un proceso bien documentado basado en principios científicos firmes. El personal de operación cuenta con procedimientos de operación escritos, elaborados para tener un proceso efectivo, para evitar errores, daño al producto o atraso en la producción.

BITACORAS: Documentos que se utilizan durante la construcción de instalaciones para registrar en ellas actividades relacionadas con la validación del sistema y de todos aquellos cambios que pudiesen afectar los parámetros originales de diseño. Las bitácoras y formularios diseñados para este propósito, deberán incluir campos para la fecha de actividad, tipo de actividad o prueba realizada, individuos involucrados, metodología utilizada o documentos de referencia, reportando el número correspondiente de la forma y fechas de distribución.

PROTOCOLO: Documento donde una verificación específica o procedimiento de validación es esquematizado. Estos documentos son escritos por el Equipo de Trabajo (ET) y deben reflejar la filosofía del proceso de validación. Deben asegurar el desempeño continuo del sistema dentro de parámetros especificados. Cualquier desviación de los protocolos acordados deberá ser justificado por el ET. Estas desviaciones y cambios deben ser cuidadosamente registrados y "bitacorizados" para referencias futuras.

Generalmente un protocolo de validación debe contener básicamente un objetivo, propuesta y características pertinentes de diseño de equipo o proceso; el procedimiento real a seguirse durante la validación, una descripción completa de cualquier prueba requerida y los resultados esperados o criterios de aceptación. El protocolo es simplemente el diseño experimental a seguirse para probar la hipótesis,

debe especificar el número de repeticiones de corridas del proceso considerados suficientes para demostrar reproducibilidad, es un documento que describe lo que se intenta lograr con el proceso y de qué manera, qué equipo de proceso debe ser utilizado, el diseño y la construcción de ese equipo, las pruebas requeridas para demostrar que el equipo y proceso funcionan apropiadamente y los criterios de aceptación que deben cumplirse.

Un protocolo debe definir claramente la visión o alcance del mismo, equipo, metodología, niveles de aceptación y rechazo y métodos de registro en cada caso. Las necesidades de calibración y los intervalos de recalibración para el equipo utilizado, deben ser registrados. Se sugiere incluyan numeración secuencial, autor (es), fecha de publicación, localización y documentación de referencia, para futuras revisiones y uso.

CALIBRACION: Método científico que se usa para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables.

CALIDAD: Conjunto de propiedades y características de un producto o servicio que le confiere la aptitud para satisfacer las necesidades explícitas o implícitas preestablecidas.

CERTIFICACION: Método científico que, empleando términos de Ingeniería, permite demostrar que un equipo o instalación física cumpla satisfactoriamente los requisitos mínimos establecidos por el fabricante, con objeto de garantizar la reproducibilidad y efectividad de la operación del equipo o instalaciones físicas de referencia.

AUDITORIA: Revisión periódica y documentada, efectuada por personal capacitado y calificado que se realiza con el fin de verificar la correcta aplicación de las BPM's por el personal, tanto en instalaciones, procesos y servicios.

PRESION: Es la fuerza que se ejerce perpendicularmente por un líquido, sólido o gas, por unidad de área (1 mbar = 10 mm en columna de agua).

MANOMETRO: Instrumento utilizado para la medición de la presión. Su función es la de indicar la diferencia de presión entre 2 áreas (dentro de un área estéril).

FOTOMETRO PARA AEROSOLES: Indicador de concentración de masa difractora de luz. Adecuados para pruebas de fugas en filtros HEPA, deben tener un límite inferior de sensibilidad de al menos 10^{-3} mg/l para partículas de 0.3μ de diámetro de DOP y ser capaces de medir concentraciones en el rango de los 80-120 mg/l con un flujo de aire de muestra de $0.03 \text{ m}^3/\text{min} \pm 10\%$.

TERMOANEMOMETRO: Instrumento para medir velocidades de aire, basándose en el efecto de enfriamiento convectivo del flujo de aire sobre un alambre caliente. Los instrumentos de este tipo, diseñados para velocidades bajas de flujo de aire (7.6-91.4 m/min), son adecuados para determinación de velocidades en instalaciones farmacéuticas.

GENERADOR DE HUMOS: Tubo en forma de lápiz, generador de humos para sistemas de ventilación, que forma un filamento de humo con objeto de hacer estudios de patrones de flujo.

VIII.- BIBLIOGRAFIA

- Alvarado, José de Jesús
"Validación de procesos farmacéuticos"
Editor Benito David Couriel, México, 1982
pp. 68-77
- Anderson, Edwing P.
"Air conditioning: home and commercial"
Mc Millan Publishing Company, N.Y., 4ª Ed., 1986
pp. 9-23, 25-39, 73-91
- Austin, P.R. y Timmerman, S.W.
"Design and operation of clean room"
Business News Publishing, Co., Detroit, 1965
- Austin, G.T.
"Manual de procesos químicos en la Industria" Tomo I
Mc Graw Hill, 5a Ed. (1ª en español), México, 1988
p.80
- Bennington, James L., M.D.
"Diccionario enciclopédico del Laboratorio Clínico"
Ed. Médica Panamericana, S.A., Buenos Aires, 1991
pp. 915-916
- Blackadder, D. A.
"A handbook of Unit Operations"
Academic Press, 1971
pp. 21, 193
- Carleton, Frederik J., Agalloco, James P.
"Validation of aseptic pharmaceutical processes"
Ed. Marcel Dekker, Inc., N. Y., Basel, 1986

Carrier

"Manual de aire acondicionado" (handbook of air conditioning system design)

Air Conditioning, MARCOMBO, S.A. de Boixaren Editores, 3ª Ed., 1976

pp. 1-18, 9-24, 1-109, 1-110

Comité Nacional de Validación

"Áreas asépticas, hornos y autoclaves. Validación"

Impresa en México, Sep. 1990

Diberardinis, Louis J.

"Guidelines for Laboratory design: Health and safety considerations"

A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons

pp. 112-119, 143, 184-185, 230

Foust, A. S., Wenzel, L. A., (et. al.)

"Principles of Unit Operations"

John Wiley & Sons, N. Y., 1980

pp. 2411-2415

Gunter, R. C.

"Refrigeration, air conditioning and cold storage" Cap. 18

Chilton Book Company, 2ª Ed., 1965

pp. 1258→

Harris, A. C., Conde, D. F.

"Modern Air Conditioning Practice"

McGraw Hill, E. U., 2ª Ed., 1974

Helman, J. Dr.

"Farmacotecnia teórica y práctica" Tomo VI

Cía. Editorial Continental, S: A: de C. V., México

pp. 1892-1901

Helman, J. Dr.
"Farmacotecnia teórica y práctica" Tomo VIII
Cia. Editorial Continental, S: A: de C. V., México
pp. 2411-2415

Hernández Goribar, Eduardo
"Fundamentos de aire acondicionado y refrigeración"
Ed. LIMUSA, México, 1973

Hernández Goribar, Eduardo
"Fundamentos de aire acondicionado y refrigeración"
Ed. LIMUSA, México, 1978

Himmelblau, David M.
"Basic principles & calculations in Chem Engineering"
Prentice-Hall Inc., 3^a Ed., Englewood Cliffs, N. J., 1974

Himmelblau, David M.
"Balances de materia y energía"
Prentice-Hall Inc., 4^a Ed., México.

Jenings, H. B.
"Air conditioning and refrigeration"
International Textbook Co., Scranton, Pennsylvania, 1965

Lachman, H. A., Lieberman, A. L., Kaning, J. L.
"Pharmaceutical dosage forms: parenteral medications" Chapter 7
Franco de Vecchi, Marcel Dekker, Inc., 1986

Lachman, H. A., Lieberman, A. L., Kaning, J. L.
"The theory and practice of Industrial Pharmacy" Vol, 76
LEA & Febiger, Philadelphia, 1987
p. 90

Loftus y Nash
"Pharmaceutical process validation"
Ed. Marcel Dekker, Inc., N. Y. and Basel, 1984
pp. 48-57

Looney, R. J.
"Controlling contaminants for air cleaner effectiveness"
ASHRAE J., 1962
pp. 4: 22-26

Mc Cabe, W. L., Smith, J. C.
"Unit operations of Chem. Engineering"
Novaro Editores, Impresores, S. A., 1ª Ed., México, 1965
pp. 694, 744-755

Moran, M. J., Shapiro, H. N.
"Fundamentals of Engineering Thermodynamics"
John Wiley & Sons, Inc., N. Y., 1988
pp. 696-697

Nash, Berry
"Pharmaceutical process validation"
Ed. Marcel Dekker, Inc., 1993

Nash, Robert A.
"Pharmaceutical process validation"
College of Pharmacy and Allied Health Professions, St. John's University
Edited by Bernard T. Loftus, Fairfax, Virginia

Painter, Dean E.
"Air pollution technology"
Reston publishing Co., Inc., Reston, Virginia, 1984
pp. 8-12, 194-203

Perry, R. H.
"Manual del Ingeniero Químico" Vol. II
5ª Ed. (2ª en español), Mc Graw Hill, México, 1984
pp. 12-25

Porges, F.
"Handbook of Heating, ventilating and air conditioning"
Butterworth Group, London, 1971

"Quality assurance for the chemical and process industries. Manual of good practices"
American Society for Quality Control, Wisconsin, U.S.A.

Richardson
"Rapid systems. Process plans construction estimating standards" Vol. III
Richardson engineering services, Inc., Solana Beach, Cal.
1978-1979 Edition.

Sidney, H. W., Murray, M. Tuckerman
"Good manufacturing practices for pharmaceuticals. A plan for total quality control"
2nd Edition, N. Y., U.S.A., 1982

Stoecker, W. F.
"Refrigeration and air conditioning"
Mc Graw Hill, E. U., 1958
p. 13

Tobella, Juan Sabater; Vilumara, Antonio
"Buenas prácticas de Laboratorio y garantía de calidad"
Ediciones Díaz Santos, México, 1988

"Validación de procesos Farmacéuticos"
Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C.
Centro Mexicano de Desarrollo e Investigación Farmacéutica, A. C.

HEMEROGRAFIA

"Aseptic pharmaceutical manufacturing. Technology for 90's"
Interpharm Press
pp. 42-49, 63-71, 151-160, 230-231, 258-195, 244-346, 370-374, 378-388, 393-395

CIPAM
"Guía de procedimientos adecuados de manufactura"
2ª Ed., México, 1986

CIPAM
"Guía de prácticas adecuadas de manufactura farmacéutica"
3ª Ed., 1989
pp. 2, 13-15, 21-28

CIPAM
"Guía de prácticas adecuadas de manufactura para cuartos limpios"
Monografía Técnica # 1

Comité de Redacción de Guías Generales de Validación
"Proyecto de Norma Técnica que establece las guías generales de validación"
Asociación Farmacéutica Mexicana

Federal Std. 209 B
"Clean room and work-station requirements"
April 24, 1973

Food and Drug Administration
"Guideline of sterile drug products produced by aseptic processing"
Center for drugs and biologics and office of regulatory affairs
January, 1985

Food and Drug Administration
"Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing,
Packing and Holding"
Federal Register: February 13, 1986

"Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica para
cuartos limpios"
Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura,
México, 1988

"Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica"
Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura,
México, 1989

"INFORMACEUTICO"

Artículo: "Antecedentes y requisitos regulatorios para cumplir con
inspecciones a Plantas Farmacéuticas por la F.D.A."
Vol. I, No. 1, Marzo-Abril-94

"Las Buenas Prácticas en la Fabricación y el Control de la Calidad de los
Medicamentos"
Organización Panamericana de la Salud, Colombia, 1980

PHARMA NEWS

Vol. II, No. 3, Marzo-91, p.2
Vol. II, No. 7, Julio-91, pp. 45-47
Vol. IV, No. 6, Junio-93, pp. 30-34
Litográfica Mac, S. A. de C. V., México.

Pharmaceutical Technology
Byers, T. E.: "Safety by design"
April, 1987

Pharmaceutical Technology

Douglas, W. Cooper: "Statistical Analysis (Poisson) of clean room data:
Recent revisions to Federal Std. 209"
May, 1988

Pharmaceutical Technology

M. Thornton, Robert: "Pharmaceutically sterile clean rooms"
February 1990

Pharmaceutical Technology

G. Lang, Joseph: "Room-pressure control: The design and control of air-
side systems"
February, 1991

Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas

Ylla Catalá, Miguel: "Validación de procesos en la Industria
Farmacéutica" Vol. 21

"Sterile pharmaceutical manufacturing applications for the 90's" Vol. I

Edited by Michael J. Groves y Wayne P. Olson,
Interpharm Press, Buffalo Grove, IL, U.S.A., 1991
pp. 203-210

The Magazine of mechanical systems engineering. Heating, piping, air
conditioning:

January 1989, V 61, No. 1, pp. 101-103, 108-112

April 1989, V 61, No. 4, pp. 103-104

September 1989, V 61, No. 9, p. 111-114

October 1991, V 63, No. 10, pp. 83-85

March 1992, V 64, No. 3, pp. 67-70

February 1992, V 64, No. 2, pp. 47-50