



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA".

21  
de j.

**CALIFICACIÓN DEL SISTEMA DE AIRE  
DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA.**

**T E S I S**

Que para obtener el Título de:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

P r e s e n t a n:

**GARCÍA RODRÍGUEZ MA. DEL PILAR**

**RAVELO CERVANTES LILIA ALEJANDRA**

Asesores: Q. Susana E. Rodríguez Barbero  
QFB. César S. Escamilla Flores



México, 1997.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

*Picusa en lo que tienes y no en aquello de lo que careces. Entre lo que posees, escoge lo mejor y después medita en cuán afanosamente lo habrías buscado si no lo tuvieras.*

*Arámburo.*

*Acciones hay en la vida que brillan sobre la flor del corazón como gotas de rocío, empapadas de luz, de frescura y poesía. Y son estos pequeños actos los que, resbalando sobre la conciencia de los hombres, brían su personalidad e impiden que se recubra de escoria. Estas acciones diminutas son las que, sumadas, a la larga integran la verdadera grandeza de los seres humanos. No es en los hechos más brillantes ni en las virtudes más notables, sino en los actos en ocasiones insignificantes, en los que se da a conocer la capacidad de amar de cada individuo.*

*Ma. del Pilar.*

*Septiembre de 1997.*

A

Mis Padres

*Sra. María del Pilar Rodríguez R.*

*Sr. Gilberto García Carmona.*

Porque gracias a su apoyo y consejo he llegado a realizar hoy, una de las más grandes metas de la vida.

Mi bebé. Mi gran inspiración.

*Magnolia Michelle*

Mi compañero de ayer de hoy y de siempre.

Mi esposo

*Miguel Ángel*

Mi gran espíritu de voluntad, decisión y anhelo.

Mis hermanos y hermanas.

*Ricardo, Arturo, Gilberto (†), Adriana, Rosa Tecla, Margarita y Susana.*

ESTE TRABAJO DE TESIS SE LLEVÓ A CABO BAJO LA DIRECCIÓN DEL QFB. CESAR ESCAMILLA F. Y LA O. SUSANA E. RODRÍGUEZ B. EN EL LABORATORIO FARMACÉUTICO EUROMEX S.A. DE C.V.

SE AGRADECE DE MANERA ESPECIAL.

A LA **FES ZARAGOZA** POR TODOS LOS CONOCIMIENTOS ADQUIRIDOS, MISMOS QUE HICIERON POSIBLE NUESTRA FORMACIÓN PROFESIONAL.

A NUESTROS ASESORES POR QUE NOS DIERON LO MEJOR DE SÍ MISMOS EN TODO MOMENTO.

**TABLA DE CONTENIDO.**

	<b>pág.</b>
<b>I. INTRODUCCION</b> .....	1
<b>II. FUNDAMENTACION TEORICA</b> .....	2
II.1. LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.....	2
II.2. ASPECTOS HISTORICOS DE LA CALIDAD.....	3
II.3. CALIDAD. Definiciones y Conceptos.....	4
II.4. RELACION CALIDAD-VALIDACION.....	8
II.5. IMPORTANCIA DE LA VALIDACION.....	9
II.6. VALIDACION. Definiciones y Conceptos.....	11
II.7. COMPONENTES DE LA VALIDACION.....	12
II.8. CALIFICACION.....	13
II.8.1. Calificación de Personal.....	13
II.8.2. Organización y Coordinación.....	14
II.8.3. Protocolos.....	15
II.8.4. Registros.....	16
II.8.5. Sistema de Aire.....	17
II.9. UNIDADES MANEJADORAS DE AIRE.....	18
II.10. PARTICULAS VIABLES.....	21
II.11. LAS CONDICIONES DE DISEÑO PARA EL MOVIMIENTO DEL AIRE.....	22
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	24
<b>IV. OBJETIVOS</b> .....	26
<b>V. HIPOTESIS</b> .....	27
<b>VI. MATERIAL</b> .....	28
<b>VII. METODOS</b> .....	30
VII.1. REVISION BIBLIOGRAFICA.....	30
VII.2. PROCEDIMIENTOS ESTANDAR DE OPERACION (PEO'S).....	30
VII.3. PLANOS DE LA PLANTA FARMACEUTICA.....	33
VII.4. CALIBRACION DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDICION.....	33
VII.5. DETERMINACION DE VARIABLES.....	33
1. VELOCIDAD DE AIRE.....	33
2. CAMBIOS DE AIRE POR HORA.....	34
3. PRESION DIFERENCIAL.....	35
4. BIOCARGA CUANTITATIVA VIABLE.....	36
5. HUMEDAD RELATIVA.....	38
6. TEMPERATURA.....	39
<b>VIII. RESULTADOS</b> .....	40

VIII.1. DESCRIPCION DEL SISTEMA DE AIRE DE LA PLANTA FARMACEUTICA.....	41
VIII.2. PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACION (PEO) Y CAMBIOS DE AIRE POR HORA.....	52
VIII.3. TABLAS DE SINTESIS GENERAL DE RESULTADOS.....	56
VIII.4. TABLAS DEL ESTADIGRAFO DE CONTRASTE "F" DE FISHER Y ANALISIS DE RESULTADOS.....	74
IX. CONCLUSIONES.....	99
X. SUGERENCIAS.....	101
XI. BIBLIOGRAFIA.....	103

## I. INTRODUCCION.

El presente trabajo toma como punto de partida el hecho de que en la Industria Farmacéutica la "calidad de aire" que es introducido en sus áreas de fabricación es de gran importancia, ya que de ello depende en gran medida la calidad del producto final que salga de sus instalaciones para su posterior consumo.

Dado que el aire es una factor clave para que ocurra o no la contaminación del producto farmacéutico en las diferentes etapas del proceso, tanto en la pre como en la post-fabricación, es necesario que el aire que ingrese a las Áreas productivas cuente con la calidad correspondiente a tales áreas. Es por ésto que el criterio anteriormente mencionado es completamente específico y claro.

Para poder llegar a la calidad farmacéutica del aire en áreas no asépticas y asegurarlo, se dispuso realizar un estudio para la **CALIFICACION DEL SISTEMA DE AIRE DE UNA PLANTA FARMACEUTICA**. En este estudio se logró determinar las variables críticas que afectan al Sistema de Aire basado en el sistema de inyección/extracción de aire y colector de polvos, la evaluación sucesiva mediante el análisis cualitativo y cuantitativo, así como la forma de establecer la manera óptima de operación para llevar a cabo la introducción de aire con la calidad requerida y por último la redacción de los Procedimientos Estándares de Operación correspondientes al estudio realizado.

Los resultados indican la necesidad de realizar cambios en el diseño y operación del sistema evaluado, de tal manera que, si se realizan los ajustes necesarios al Sistema de Aire de la Planta Farmacéutica en estudio, encaminados a la obtención de aire con calidad farmacéutica aceptable, se contará con un Sistema de Aire susceptible de ser validado.



## II. FUNDAMENTACION TEORICA.

### II.1. LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

El hombre, desde las épocas más remotas ha tenido conocimiento sobre el uso de un gran número de plantas y substancias de origen diverso, las cuales ingeria en su estado natural, presecadas o con algun tratamiento, con el objeto de producir algun efecto farmacológico. Tales remedios pertenecientes a la medicina natural de la región a pesar de utilizarse en pequeñas cantidades y conocerse durante mucho tiempo, tenian la desventaja obvia de la falta de patrones y especificaciones lo cual intentó solucionarse tiempo después con la producción controlada. Desde el siglo XVII, la necesidad del control de los medicamentos dió lugar a una industria organizada, culminando en lo que conocemos hoy como **la era de los medicamentos de patente.**

La moderna empresa farmacéutica de investigación se inicia a partir de la Segunda Guerra Mundial. En este periodo la industria se vio favorecida debido a las necesidades surgidas en aquel momento histórico. La aparición de novedades quimioterapéuticas fue tal, que a esta época se le llegó a conocer como **la época de oro del descubrimiento de fármacos,** pues solo en aquel lapso tan breve de tiempo se llegaron a sobrepasar los logros totales de 4000 años en la historia previa de la medicina. Las grandes compañías modernas deben todavía su éxito actual a los descubrimientos obtenidos durante esas tres décadas, pues a partir de ese momento, la introducción en los mercados de nuevas entidades químicas ha sido, con honrosas excepciones, solo de versiones más potentes o más seguras de lo que hasta entonces era ya conocido o descubierto (1,2).

Al mismo tiempo que se ha avanzado en el progreso de la industria farmacéutica, la calidad de un producto farmacéutico

ha dejado de estar sujeta a la discusión exclusiva entre expertos y pasa cada vez con más frecuencia, al manejo de la opinión pública.

El enfoque tradicional que se tenía sobre la calidad de los productos, se ha visto modificado durante las últimas décadas. Hasta no hace mucho tiempo, las empresas establecían el nivel de calidad adecuado para los productos, teniendo en cuenta que se pudiera satisfacer con los recursos propios de cada compañía. Este nivel era evaluado con una simple inspección que asegurara que ningún producto que estuviera fuera de él podría ser liberado, mientras que simultáneamente se enfatizaba la meta global de maximizar el volumen de fabricación, \* con el fin de recuperar con la mayor rapidez posible,\* la inversión realizada para la calidad. Por otro lado, se tenía el concepto de que **si bien la calidad cuesta, vale la pena la inversión (1).**

## **II.2. ASPECTOS HISTORICOS DE LA CALIDAD.**

El concepto de Calidad no es nuevo, pues su práctica se remonta a épocas anteriores del nacimiento de Cristo. Por ejemplo, en el año 2150 A.C., la calidad en la construcción de casas estaba regida por el código de Hammurabi, cuya regla No. 229 establecía "si un constructor construye una casa y no lo hace con buena resistencia, y la casa se derrumba causando la muerte de los ocupantes, el constructor debe de ser ejecutado"; otro ejemplo son los Fenicios; ellos también utilizaban un programa de acción correctiva para asegurar la calidad "para eliminar la repetición de errores, los inspectores cortaban la mano de la persona responsable de la calidad insatisfactoria". Actualmente ya no se utilizan medidas tan drásticas para lograr una conciencia de calidad en los individuos; ahora se busca que la calidad nazca de la persona, que sea un reflejo de la calidad personal de cada individuo.

La calidad total como concepto actual tuvo su origen en Japón, en donde se practica como una especie de religión de la cual todos quieren formar parte.

El control de la calidad ya se practicaba desde hacía muchos años en Estados Unidos y en otros países, pero los japoneses, enfrentados a la falta de recursos naturales y dependientes en alto grado de sus exportaciones para obtener divisas para comprar en el exterior lo que no podían producir internamente, se dieron cuenta de que para poder sobrevivir en un mundo cada vez más agresivo comercialmente, tenían que producir y vender mejores productos que sus competidores internacionales como Estados Unidos, Inglaterra, Francia y Alemania.

Lo anterior los llevó a perfeccionar el concepto de calidad. Para ellos, la calidad no debería ser sólo un resultado sino todo un proceso. Debería haber calidad desde el diseño hasta la entrega del producto al consumidor, pasando por todas las acciones requeridas para llegar hasta el punto final; acciones que no sólo incluyen el proceso de manufactura del producto sino también las actividades administrativas y comerciales, en especial las que tienen que ver con el ciclo de atención al cliente, esto es, desde la captación del pedido hasta la entrega de la mercancía al cliente, incluyendo todo servicio posterior (3).

### **II.3. CALIDAD. Definiciones y Conceptos.**

Se ha visto que no cualquier persona sabe definir la calidad, pero si es capaz de distinguir un producto bueno de uno malo, para dicha persona no es de vital importancia la definición; pero para aquella persona que tiene que crearla es necesario que sepa su significado.

Entre las definiciones más conocidas y aceptadas figuran las siguientes :

\* Los gurús de la Calidad Total la definen como "cumplir con las especificaciones" (3).

\* La Organización Europea la define como "la totalidad de las características y rasgos distintivos de un producto o servicio que se refieren a su habilidad para satisfacer una necesidad dada" (3).

\* David Griffiths dice que "calidad es satisfacer las necesidades de los clientes, tanto los clientes externos como los internos" (3).

\* Armand Feigenbaum establece: "es el compuesto global de las características de mercadotecnia, ingeniería, producción y mantenimiento que conforman productos y servicios, y según el cual, al momento de usarlos satisfecerán las expectativas de los clientes" (3).

\* La American Society for Quality Control la define como "la suma de las propiedades y características de un producto o un servicio que tienen que ver con su capacidad para satisfacer una necesidad determinada" (3).

\* Entre las necesidades generales, la extensión en que el producto sirve con éxito a los fines del usuario, durante el uso, se llama "aptitud para el uso". Este concepto de la aptitud o idoneidad para el uso, popularmente llamado por nombres tales como "calidad", es un concepto universal, aplicable a todos los bienes y servicios. La idoneidad o aptitud para el uso se juzga según la ve el usuario, no vista por el fabricante, comerciante o reparador (4).

Sin embargo, una de las definiciones más completa es la siguiente:

\* La calidad es proporcionar un producto o servicio a los consumidores, que satisfaga plenamente sus expectativas y necesidades a un precio que refleje el valor real que el producto o servicio les provea, que este disponible y con la oportunidad que les convenga y que genere para la empresa las utilidades suficientes para desarrollarse saludablemente como empresa y grupo humano y así poder continuar sirviendo con eficacia a sus clientes (3).

Como puede observarse, la gran mayoría de la definiciones se refieren a la satisfacción del cliente, lo que conlleva a concluir que **"la única y verdadera razón de existir de una empresa es satisfacer a sus clientes"**.

Las bases sobre las cuales se construye la aptitud para el uso o calidad son las características de calidad, las cuales son de diversas especies:

- \* Tecnológicas, p.e., dureza, inductancia, acidez.
- \* Psicológicas, p.e., sabor, belleza, status.

Las características de calidad pueden ser clasificadas realmente en varias categorías o parámetros de aptitud para el uso. Esta clasificación permite comprender la naturaleza e interrelación de las principales fuerzas económicas implicadas y definir con más precisión las necesidades del usuario. Los principales parámetros son:

- \* Calidad de diseño
- \* Calidad de conformancia
- \* Las "habilidades"
- \* Servicio postventa (4).

La calidad de un medicamento debe medirse desde la perspectiva del consumidor, pudiendo definir la calidad de todo

producto como el grado en que los atributos se ajustan al propósito que persiguen y afirmar que la mejor calidad es aquella que con más economía brinda satisfacción al consumidor.

El nuevo concepto de calidad implica además los siguientes conceptos:

- \* Ningún nivel de defectos es tolerable, los defectivos deben prevenirse.
- \* El proceso de mejora de la calidad es ilimitado, por tanto continuo.
- \* Deben enfatizarse más los rendimientos obtenidos que el volumen de fabricación.
- \* El concepto de calidad debe de ser extensivo para toda la operación.
- \* La atención que se da a la calidad no puede ser delegada (1).

La calidad se construye y su mejora debe ser continua; además, cuando la calidad está bien asegurada, los costos de calidad se convierten simplemente en desembolsos que se efectúan por hacer las cosas de manera equivocada.

Al hablar de calidad, es necesario establecer su relación con el concepto de aseguramiento de la calidad. **Aseguramiento de la calidad** es el conjunto total de disposiciones organizadas que tiene por objetivo asegurar la calidad de cada unidad que se fabrique (1).

\* Es el conjunto de acciones planeadas o sistemáticas necesarias para proveer la adecuada confianza de que un producto y/o servicio satisficarán las necesidades dadas (3).

\* Es el nombre del departamento que le da la seguridad formal, a todos los interesados, de la evidencia necesaria para

tener confianza de que la función de calidad se está realizando adecuadamente (4).

#### II.4. RELACION CALIDAD - VALIDACION.

A la fecha los conceptos de control total de la calidad, de validación y la normativa internacional sobre Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) son herramientas que permiten conocer los productos y los factores que afectan su calidad, de tal manera que cuando se aplican adecuadamente, logran el objetivo primordial de todo fabricante de medicamentos que es asegurar que cada unidad de dosificación elaborada cumpla con todas las características de calidad de diseño. En otras palabras estos conceptos nos permiten "construir la calidad y no tratar de controlarla" (5).

Los términos de aseguramiento de la calidad y validación son frecuentemente usados en forma intercambiable, por una buena razón. El aseguramiento de la calidad es la validación de la función de la calidad; todo esto enmarca los siguientes conceptos:

\*Función de la calidad es el conjunto total de las actividades a partir de las cuales se logra la adaptación para su uso no importando donde se realicen.

\*El control de la calidad es el proceso regulatorio a través del cual se mide la ejecución actual de la calidad, comparándola con patrones; y representando la diferencia (6,7).

Existen técnicas que sirven como herramienta para identificar y resolver los problemas de calidad y que pueden ser aplicadas a un proceso de validación:

- \*Gráfico de Pareto,
- \*Diagrama de Causa y Efecto,
- \*Histograma,
- \*Diagrama de Dispersión,
- \*La Estratificación,
- \*Sistema de Documentación:
- Hojas de Verificación o Chequeo,
- Bitácoras,
- Procedimientos Estándares de Operación (3).

## II.5. IMPORTANCIA DE LA VALIDACION.

A partir de 1976, la FDA (Food and Drug Administration) le ha dado un gran énfasis al término validación en relación a la manufactura de fármacos. Históricamente la validación se enfocó en un principio a los procesos de producción asépticos; posteriormente durante la década de los 80's se empezó a dar una atención regulatoria considerable a los procesos de producción no asépticos.

La validación muestra que un proceso puede producir consistentemente lo que se propone hacer. A pesar de las definiciones, discusiones, debates y programas educativos por parte de la FDA e industrias con respecto a la validación, este concepto no ha quedado claro aún. Una de las principales razones de este problema ha sido el acelerado avance tecnológico de la industria farmacéutica por lo que el concepto de validación tuvo que ser redefinido y reevaluado para ser adaptado a estos cambios tecnológicos (8).



La validación inicia con las materias primas y continúa con los procesos de manufactura, incluyendo sistemas relacionados y el análisis del producto final.

**Validación** es el proceso de reunir todos estos aspectos; de conocer los límites de operación del proceso y de asegurar que el proceso se mantenga dentro de sus límites, de saber que el proceso es efectivo.

**Validación** en sentido común organizado y bien documentado, es calidad que se elabora en cada segmento del ciclo de producción, no es calidad que se analiza, se inspecciona o se agrega (5).

La validación inicia cuando se ha decidido con exactitud un proceso específico. La industria farmacéutica está interesada en que dicho proceso se lleve a cabo como se espera por las siguientes razones:

1. Garantía o Aseguramiento de la Calidad, lo cual implicará un proceso bien entendido y un estado de control, es imposible que la calidad del producto sea confidencial. Las Buenas Prácticas de Fabricación y validación de procesos son dos conceptos que no pueden estar separados pues son esenciales para el aseguramiento de la calidad.

2. Reducción de Costos. La validación de procesos es principalmente una buena práctica de negocios. Aunque en conjunto con reclamaciones gubernamentales la principal razón para la validación de un proceso es asegurar la calidad a un costo reducido.

3. Regulación Gubernamental. Dentro de las regulaciones expedidas por Secretaría de Salud se estipula que un proceso debe ser validado. En función del cumplimiento de este requerimiento, se satisfacen los requisitos gubernamentales (6).

## II.6. VALIDACION. Definiciones y Conceptos.

Dependiendo de las circunstancias en que se lleve a cabo la validación, podemos clasificarla en:

**\*Validación prospectiva.** Esta se usa para evaluar un producto o proceso nuevo, o cuando hay cambios en el proceso de manufactura que puedan afectar los atributos básicos del producto tales como la identidad o uniformidad.

El protocolo de validación para un estudio de validación prospectiva debe incluir los criterios de aceptación para cada atributo que impacte o esté relacionado con la calidad del producto o con la efectividad del proceso.

**\*Validación concurrente.** Es un tipo de validación prospectiva que se aplica exclusivamente a productos y procesos que se realizan esporádicamente en los que puede decirse que están bajo control con el análisis de muestras representativas de distintas etapas del proceso cada vez que se fabrique un lote.

**\*Revalidación.** Es un tipo de validación prospectiva que se desarrolla en procesos ya validados, en los que se ha efectuado una modificación. El procedimiento es el mismo que para una validación prospectiva, pero los controles se efectúan principalmente en las áreas donde se haya realizado el cambio.

**\*Validación retrospectiva.** Este tipo de validación es usada en aquellos casos donde el proceso ha sido usado sin cambios por un periodo de tiempo y existen datos acumulados suficientes y adecuados, disponibles para evaluar la efectividad del proceso.

La validación retrospectiva debe de estar amparada por un protocolo que defina los datos que deben ser recolectados y evaluados, el tratamiento estadístico a ser usado, los resultados esperados y el criterio de aceptación.

**\*Protocolo de validación.** Es el diseño experimental a seguirse para probar la hipótesis de trabajo.

Los protocolos pueden tener muchas formas diferentes pero todos deben contener esencialmente la misma información: el objetivo, el propósito y las características pertinentes de diseño del proceso o del equipo, el procedimiento real a seguirse durante la validación, una descripción completa de cualquier prueba requerida y los resultados esperados o criterios de aceptación. El desarrollo de un protocolo de validación constituye el primer paso en cualquier proceso de validación, la importancia es absoluta; no podemos validar sobre la marcha (8,9).

## **II.7. COMPONENTES DE LA VALIDACION.**

La validación requiere la calificación de cada uno de los elementos importantes de un proceso. La importancia relativa de un elemento puede variar de un proceso a otro. Algunos de los componentes comúnmente considerados en un estudio de validación de procesos incluye (6,7,8):

- \*Procedimiento de pruebas analíticas
- \*Calibración de instrumentos
- \*Sistemas Críticos de Soporte
- \*Calificación del personal
- \*Materia prima y de empaque (acondicionamiento)
- \*Equipo
- \*Instalaciones
- \*Etapas de manufactura
- \*Diseño del producto
- \*Sistema de documentación

## **II.8. CALIFICACION.**

La **calificación** es la determinación hecha por un grupo de expertos por el cual el equipo, métodos o sistemas usados se consideran adecuados para el proceso de manufactura.

Los involucrados en la validación del sistema en cuestión deben contar con la documentación suficiente relacionada con la calificación del proceso. El uso de personal no calificado no puede quiar a un sistema calificado.

La calificación de materiales, métodos de construcción, personal, etc., toma lugar durante las etapas de diseño, ingeniería y selección de contratistas y abastecedores, la validación de personal debe asegurar que la documentación sea mantenida y que los registros propios de los procedimientos sean establecidos.

El proceso de validación debe realizarse por un equipo que involucra a todos los departamentos que intervienen en la fabricación tales como: diseño, construcción, manufactura, mantenimiento, control de calidad y aseguramiento de la calidad. El proceso de validación asegurará que las instalaciones estén apropiadamente programadas, diseñadas, y construidas bajo las condiciones requeridas impuestas por el producto o proceso (8).

### **II.8.1 Calificación del personal.**

Para tener un sistema validado y calificado, este debe estar diseñado, construido y operado por individuos calificados. Por tanto, todos los miembros de la fuerza de trabajo deberán estar calificados. El personal puede estar calificado ya sea por sus conocimientos académicos, experiencia o desarrollo laboral. Ciertos aspectos de construcción de las instalaciones y manufactura del producto requieren de una certificación académica o certificación oficial. Si este es el caso, el

personal participante en ejercer dichas disciplinas debe cumplir con estos requisitos: se debe contar con un registro cuidadoso de documentos de selección y calificación de miembros de la fuerza de trabajo. Se debe contar con miembros que testifiquen de la autenticidad de la información registrada. La coordinación del personal puede ser asumida por cualquier individuo calificado, pero preferentemente la persona seleccionada deberá tener el conocimiento total del proceso de manufactura, así como también de aquellos aspectos relacionados con la construcción de las instalaciones y el control ambiental (8).

#### **II.8.2. Organización y coordinación.**

El personal permanecerá activo en todas las fases del proceso, iniciando con el diseño conceptual de las instalaciones. Los requerimientos del proceso están claramente identificados desde antes que el proceso de diseño inicie. Los cambios serán seguidos de acuerdo al análisis original pero antes que el personal acepte formalmente los parámetros de validación, una aceptación final deberá ser expedida por grupos involucrados en las especificaciones. Cualquier cambio adicional deberá estar soportado por documentación (8).

Con los parámetros definidos en el nivel conceptual de diseño, el personal determinará los requerimientos a comprobar a lo largo de la prevalidación con el diseño e ingeniería final. Algunas de éstas actividades no tienen relación con la validación de procesos, pero otras, tales como las especificaciones para documentos contractuales, pueden estar enlazadas con ésta. Algunas de las verificaciones y pruebas de la validación son las responsabilidades del contratista; además, el lenguaje, metodología y reporte de métodos deberán ser revisados y aprobados por el personal de tal manera que reúna los requerimientos de validación de el área relacionada. Otra

área en la misma categoría son las especificaciones para construcción de registros y la documentación relacionada con los aspectos de validación. Estos son registros abiertos y documentos que se usan durante la construcción de instalaciones para registro de actividades relacionadas con la validación de sistemas, y cualquier cambio que pudiera tener algún efecto en los parámetros del diseño original.

La experiencia de los individuos en ésta tarea es extremadamente importante, debido a que esta es una de las etapas más críticas en la construcción de la nueva instalación y puede significar la diferencia entre el éxito o el fracaso de la instalación.

### **II.8.3. Protocolos.**

El protocolo es un documento en el cual una comprobación específica o procedimiento de validación es resumido. Estos documentos están escritos por un equipo especial y deben reflejar la filosofía de validación del proceso o sistema. Ellos deben asegurar que sus sistemas ejecutan continuamente dentro de parámetros específicos. Las desviaciones de lo acordado en un protocolo deberá ser justificado y aprobado por el equipo especial. Las justificaciones y cualquier cambio es registrado cuidadosamente y anotado en bitácora para mayores referencias (8).

Un protocolo debe definir claramente el equipo, la metodología, niveles de aceptación y rechazo, anotación de métodos requeridos según sea el caso. Los requisitos para calibración y recalibración del equipo usado debe estar también anotado con numeración secuencial e información tal como: el autor o autores, fecha de publicación, localización y referencias documentadas como requiera. Los protocolos de verificación están también escritos para verificar todos y cada uno de los siguientes procedimientos de cada componente del

sistema durante la construcción como parte de un proceso de aseguramiento de la calidad:

- \*Recepción.
- \*Almacenaje.
- \*Manejo.
- \*Aceptación.
- \*Rechazo.
- \*Control de Contaminación.
- \*Identificación.
- \*Limpieza.
- \*Pruebas, etc.

Los protocolos son también empleados para ver la conveniencia de las especificaciones de el diseño del equipo, tamaño y localización, así como también las especificaciones de procesos relacionados tales como materiales de construcción(8).

#### **II.8.4. Registros.**

El reporte de métodos durante la validación del proceso puede tomar varias formas de acuerdo a como individuos y compañías se involucren en el proceso. No existe una práctica universal o general aceptada. Sin embargo en muchos casos, los reportes pueden ser divididos en dos grupos:

a. Aquéllos relacionados con la verificación de especificaciones de materiales de fabricación.

b. Aquéllos que reportan ejecución de un componente de un sistema.

Es importante la fuerza que poseen todos los registros, ya que poseen información esencial, como es la fecha, el tiempo, descripción del equipo, fechas de calibración, firmas y nombres

del personal involucrado y el lugar en el cual un procedimiento ha sido ejecutado.

Los informes de desviación e información de rutina deberán ser distribuidos a la par con los protocolos correspondientes (8).

#### **II.8.5. Sistema de Aire.**

La ingeniería aplicada a la farmacia contempla el diseño de construcción de sus instalaciones, lo cual dependerá de las necesidades del producto a fabricar y de las características de sus insumos. Entre las necesidades se contemplan los equipos y los sistemas críticos de soporte.

Un sistema crítico de soporte es cualquier sistema en general que la planta necesita para operar diariamente. Estos incluyen **SISTEMA DE AIRE**, red eléctrica, vacío para limpieza, abastecimiento de agua y otros. Para propósitos de su validación los llamaremos **SISTEMAS DE SOPORTE CRITICOS**. Estos sistemas pueden operar a ciertos niveles para mantener el nivel requerido de calidad del producto final. Es evidente, por ejemplo que **de la inadecuada filtración de aire resultará un producto contaminado especialmente si éste se lleva a cabo con llenado aséptico (8)**.

Los sistemas críticos de soporte ganan importancia de acuerdo al producto que se fabrique; el aire, así como el agua son sistemas críticos de soporte que juegan un papel primordial dentro de los procesos asépticos y no así hasta hace poco para los procesos no asépticos. Hoy en día el aire como sistema crítico desempeña una función en procesos no asépticos tan importante como en los asépticos por razones de requerimientos de calidad.



Los sistemas de aire se han hecho más complejos, su alcance se extiende para incluir la conservación de la calidad del aire. Consecutivamente un desempeño defectuoso del sistema de aire ahora tiene efecto en la calidad global de un producto. Las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) piden procedimientos adecuados de control de contaminación. Estos procedimientos deben reflejarse en el diseño, construcción y operación del sistema de control ambiental y específicamente en las Unidades Manejadoras de Aire (UMAs), aire filtrado, distribución de sistemas, diseño de construcción y rasgo distintivo de construcción (8).

La interacción del sistema con los procesos debe ser determinado para establecer a que grado esta interacción podrá alterar la calidad final del producto. El aire actúa como acarreador y distribuidor de elementos indeseables ya sea viables o no viables que pueden alterar el producto en varios grados, haciéndolo inaceptable bajo estándares de manufactura (8).

El grado de intensidad y exactitud de las pruebas de inspección están relacionadas al impacto que ejercen sobre la ejecución final del sistema. Obviamente las pruebas realizadas al final cargan con el mayor peso para la aceptación del sistema total, pero la idea es "construir calidad" en diseño, construcción y servicios y en todas las partes de un sistema (8).

#### **II.9. UNIDADES MANEJADORAS DE AIRE (UMAs).**

Una Unidad Manejadora de Aire puede describirse como el corazón del sistema central de calentamiento, ventilación y aire acondicionado (8).

Los sistemas centrales usados para controlar áreas, normalmente operados en formato definido como sistema de

enfriamiento son el de aire-aire o aire-agua; sin embargo, como regla para ambientes más críticos se usan sistemas manejadores de aire más complejos (incluyendo todos los componentes requeridos para el control de la humedad, temperatura, limpieza de aire y presurización) aunque el medio de calentamiento y enfriamiento pueden o no estar presentes.

Los requisitos de calentamiento y enfriamiento están basados en el uso futuro de los ambientes controlados. Estos parámetros involucran la determinación del tamaño, tipo y naturaleza del hardware de la Unidad Manejadora de Aire (8).

Las UMA's diseñadas para el servicio en un ambiente limpio, deben contar con ciertos requisitos, en adición a aquellos sistemas usados comercialmente. El material de aislamiento es cuidadosamente seleccionado para prevenir la contaminación cruzada.

Los aparatos de filtración de aire fresco están seleccionados e instalados para dar al sistema una carga de partículas pequeñas, sin hacer caso del tipo de filtración terminal usado (10,11).

Todas las especificaciones de diseño, son el resultado de una **calificación** de equipo en proceso. Además en este componente, así como en otras partes del sistema, en una verificación se requiere que los componentes cuenten con criterios establecidos, para cumplir con los requisitos de calificación.

Las unidades manejadoras de aire, están diseñadas para satisfacer las necesidades específicas de un laboratorio farmacéutico, por lo cual no existe desaprovechamiento alguno de sus componentes o de su operación lo cual se traduce en:

- a. Disminución de gastos de mantenimiento.
- b. Bajos costos de operación.
- c. Mayor tiempo de vida útil del equipo.
- d. Alta eficiencia en su funcionamiento.

En su fabricación se emplea ingeniería ampliamente especializada para brindarle equipo de la más alta calidad.

Las manejadoras son de construcción modular (contando cada módulo con una o más secciones), lo cual las hace sumamente versátiles, brindando siempre la posibilidad de crecer con sus necesidades.

Por ser diseñadas a la medida de cada requerimiento, brindan también la opción de ser instaladas en áreas nuevas o ya existentes. Las UMAs son unidades preensambladas, por lo que el trabajo de instalación ha resultado ser más rápido y sencillo.

Con lo que se refiere a motores y transmisiones, estos son instalados de fábrica y pueden incluir una base modular que facilita y ahorra tiempo en su instalación y que además ayuda a reducir la posibilidad de error al colocarlas.

El hecho de que las unidades sean prefabricadas da la ventaja que ya hayan sido sometidas a diversas pruebas en planta (hermeticidad, comportamiento, vibración, etc.) lo cual asegurará su correcto funcionamiento. Pueden contar con diferentes grados de hermeticidad (mientras más alto, menor es el porcentaje de fugas) para trabajar a diferentes presiones. Pueden realizar diferentes tipos de funciones: enfriamiento, calefacción, deshumidificación, filtración en diversas eficiencias, determinación específica de la circulación de aire, inyección de aire y extracción de aire, de lo cual es posible hacer todo tipo de combinación para satisfacer los diferentes requerimientos.

Existen unidades unizonas que cuentan con volumen constante o variable de filtración de aire.

Los diferentes módulos cuentan con secciones, que pueden ser, según se requiera: **sección de serpentines, sección de ventilador y secciones de filtros.**

Algunos de los filtros comúnmente empleados en las manejadoras son: **prefiltros, filtros bolsa, filtros absolutos HEPA y filtros de carbón activado.** Las unidades pueden contar con dispositivos para monitoreo de presión y velocidad de aire a través del sistema que puede ser analógico o digital, controlando velocidad y alarmas de saturación de filtros (11,12).

#### **II.10. PARTICULAS VIABLES.**

El polen, las bacterias, las esporas de hongos, las plantas y los virus, están asociados con las partículas suspendidas en el aire. Una medición de las partículas viables se conoce como **PVT** (partículas suspendidas Viables Totales) o **UFC** (Unidades Formadoras de Colonias). Por lo general esta medición refleja la actividad bacteriana y no incluye ni polen ni virus y excluye a menudo las esporas de los hongos. En general parece ser que las concentraciones de PVT en el interior no depende de las concentraciones exteriores, sino que están más estrechamente relacionadas con las condiciones de vida y la actividad en interiores. Se ha estimado que el humano vive en aire con cargas biológicas desde 20 UFC/metro cúbico hasta 700 UFC/metro cúbico sin aparentar efectos dañinos (12).

Los acondicionadores de aire y los humidificadores fríos se han identificado como aparatos en donde se pueden concentrar organismos patógenos para luego ser liberados como aerosoles viables concentrados.

La concentración de contaminantes externos es a menudo un elemento importante para determinar los niveles de contaminación atmosférica. Los sistemas de control ambiental; aire acondicionado y filtros de aire de reposición en la ventilación, pueden reducir la contribución final de contaminantes de aire.

La calidad del aire aceptable se define como el aire que no contenga contaminantes a concentraciones dañinas y con la que no expresen descontento la mayoría de las personas expuestas al mismo. La calidad aceptable del aire en interiores se obtendrá suministrando aire de ventilación en cantidad y calidad apropiadas al espacio considerado o bien no excediendo las normas de concentración de los contaminantes identificados. Por ejemplo se requiere un suministro mínimo de aire para diluir el CO<sub>2</sub> producido por el metabolismo (12).

La comodidad de las personas bajo el punto de vista del aire acondicionado depende de cuatro factores primordiales que son:

- a. Temperatura del aire.
- b. Humedad del aire.
- c. Movimiento del aire.
- d. Pureza del aire (12).

#### **II.11. LAS CONDICIONES DE DISEÑO PARA EL MOVIMIENTO DE AIRE.**

La Asociación Americana de Ingenieros de Calefacción, Refrigeración y Aire Acondicionado (ASHRAE - American Society of Heat Refrigeration and Air Efficient-) ha establecido como límite una velocidad de 15 a 40 ft/min cuando las personas están sin hacer alguna actividad; arriba de 40 ft/min causa sensación de chiflón y se usa solamente en lugares donde se realizan trabajos físicos (13).

Todo lo expuesto anteriormente debe estar soportado en estudios experimentales y de manera documentada, para ésto existe el recurso de la **validación**, como anteriormente se mencionó, el cual es un programa documentado que provee un alto grado de garantía de que un proceso o sistema específico, producirá u operará consistentemente.

La preparación de un programa de validación de procesos o sistemas debe de estar soportado por:

- \*Las políticas de validación de la compañía,

- \*Revisión para simplificar y estandarizar, o para eliminar la influencia de muchos factores que afectan el sistema o proceso. Además el proceso o sistema deberá proveerse de los mecanismos necesarios para tener la habilidad de calibrar, instalar y detectar los parámetros críticos de proceso a lo que se le llama **CALIFICACION DE SISTEMAS CRITICOS**.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La Industria Farmacéutica continúa siendo hoy en día, un sector vital del sistema de asistencia a la salud y es el conductor principal de la investigación y elaboración de productos que mantienen y reconstituyen la vida.

La estrecha conexión de esta industria con los niveles de salud de una población le ha exigido una rigurosa inspección. A la responsabilidad propia de toda industria como satisfactor a bienes necesarios, se añade su responsabilidad social ante expectativas humanas de alivio y prevención de enfermedades, lo cual sobrepasa en mucho las exigencias de calidad en otras empresas cuyos productos sólo tienen un valor económico.

La calidad total de un producto farmacéutico está influenciada por una serie de factores intrínsecos y extrínsecos.

Los factores intrínsecos son aquellos que guardan una relación directa con el proceso de producción como lo es el equipo, el personal, materia prima, material de envase y empaque, reactivos y equipo de análisis. En tanto que los factores extrínsecos son aquellos que aún cuando no están directamente involucrados en el proceso tienen un gran impacto en la calidad del producto como son los Sistemas Críticos.

Considerando la calidad de diseño de un producto, los **Sistemas Críticos** juegan un papel fundamental dentro de este rubro.

Por todo ello, surge la necesidad de tener la firmeza y seguridad de que los sistemas críticos que intervienen o afectan directamente la calidad del producto durante sus etapas de fabricación se encuentren debidamente controlados y operando

dentro de especificaciones establecidas e ideales, todo esto para garantizar la seguridad e inocuidad del producto, bienes y servicios.

Como parte del programa de actualización y de cumplimiento con las normas de regulación de carácter legal, el presente trabajo será una parte de una serie de estudios que darán pauta para que el **Sistema de Aire de la Planta Farmacéutica**, cumpla con los requisitos de calidad para lo cual fue diseñada, y que por ser una variable crítica dentro de toda la Planta Farmacéutica, debe de ser controlado bajo Estándares de Operación y de esta manera el resultado se verá reflejado en la calidad del producto, la calidad ambiental y la calidad del personal que allí labora.



#### **IV. OBJETIVOS**

##### **OBJETIVO GENERAL:**

Calificar el Sistema de Aire de una Planta Farmacéutica.

##### **OBJETIVOS PARTICULARES:**

1. Detectar las variables críticas que afectan el Sistema de Aire (Inyección-Extracción y Colector de Polvos) de una Planta Farmacéutica.
2. Evaluar comportamiento de las variables críticas mediante un análisis físico, microbiológico cualitativo-cuantitativo.
3. Establecer la manera óptima de operación para la introducción de aire con la calidad requerida por Secretaría de Salud en una Planta Farmacéutica.
4. Redactar los Procedimientos Estándares de Operación correspondientes a la Calificación del Sistema de Aire de una Planta Farmacéutica.
5. Evaluar los resultados obtenidos estadísticamente mediante un análisis de varianza (ANDEVA).

## V. HIPOTESIS

Con base al diseño que presenta el sistema de aire, se asume que este proporcionará un aire que cumpla con las especificaciones establecidas para todas las áreas de producción de la Planta Farmacéutica.

## **VI. MATERIAL.**

### **VI.1. Equipo de medición.**

- Termohigrómetro. Marca: Taylor. Modelo 280.
- Termoanemómetro. Marca: Testovent. Modelo 4200.
- Manómetro de presión diferencial. Marca: Magnehelic Dwyer. No. serie: 2000.
- Contador de Partículas. Marca: Royco. Modelo: 51. No. Serie: DA-7035-N.
- Contador de Colonias (Coulter-Counter). Marca: Sartorius. Modelo: CC71. No. Serie: 8700.
- Incubadora para Cultivos bacterianos (25°C - 37°C). Marca: Mercoid. Modelo: 860. No. Serie: 1B77.

### **VI.2. Material de soporte y medición.**

- Cajas petri con medio de cultivo.
- Probetas 100ml. Marca Pyrex.
- Matraces Erlenmeyer 500ml y 1000ml. Marca Pyrex.
- Olla de Presión.
- Mechero Fisher.
- Piseta.
- Guantes de látex.
- Cinta métrica. Marca: STANLEY POWERLOOK. Modelo: P3ME
- Mangueras de polietileno de 1.0 cm de diám. externo y 0.5 cm de diám. interno.
- Manuales y documentación para el control de las variables críticas.
- Planos autorizados y croquis de la planta farmacéutica
- Planos del sistema de ductos del sistema de aire.
- Registros del programa de mantenimiento de limpieza de las UMA's.

### **VI.3. Reactivos.**

- Alcohol etílico al 70%.
- Medios de Cultivo nutritivos: TSA ( Agar Soya-tripticaseina) y PDA (Agar Dextrosa-Papa); Merck Laboratories.

## **VII. METODOS.**

Para iniciar con la descripción de los métodos se presenta un diagrama de flujo con las actividades realizadas en el presente trabajo (FIG 1).

### **VII.1. REVISION BIBLIOGRAFICA.**

1. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica para el soporte teórico del presente trabajo de un período que comprendió de diez años atrás, hasta la fecha.

2. Se describió el sistema de aire de la Planta Farmacéutica.

La descripción del sistema de aire de la Planta Farmacéutica estuvo en función de las UMA's, del sistema de ductos, de las rejillas correspondientes al sistema de inyección, al sistema de extracción y del sistema colector de polvos.

### **VII. 2. PROCEDIMIENTOS ESTANDAR DE OPERACION (PEO'S).**

Para llevar a cabo la redacción de un PEO, se requirió solicitar el formato que se diseñó para ello. En dichos formatos se tenían ya algunas inscripciones y sólo se llenaron los espacios vacíos con la información correspondiente.

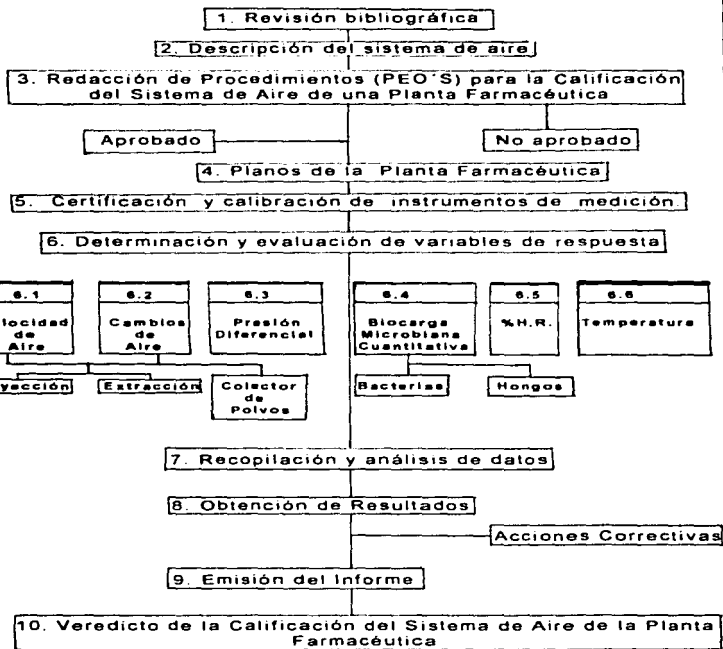
Fue importante que la redacción fuese:

a. Lo más clara y sencilla posible, es decir, que se escribiera al nivel del personal a quien sería dirigido.

b. Con un lenguaje aceptable, con términos comunes y sencillos.

c. Con palabras concisas haciendo uso de la puntuación gramática y práctica. En general se usó una terminología simple y fácil de

entender, ya que éstos procedimientos fueron dirigidos generalmente a personal de operación del la Planta Farmacéutica, en donde su nivel de estudios no era tan avanzado.



**Fig. 1 Diagrama de Flujo del Procedimiento de Trabajo.**

### **VII. 3. PLANOS DE LA PLANTA FARMACEUTICA.**

a. Se solicitó al jefe del departamento encargado, los planos de la Planta Farmacéutica.

b. Se llevó a cabo la localización e identificación de las áreas productivas y la ubicación de los componentes del Sistema de Aire de la Planta Farmacéutica.

### **VII. 4 CALIBRACION DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDICION.**

a. Los instrumentos de medición tales como el termooanemómetro, manómetro de presión diferencial e hidrómetros fueron calibrados con el fin de garantizar la confiabilidad de las determinaciones que se realizaron.

### **VII. 5. DETERMINACION DE VARIABLES.**

**1. VELOCIDAD DE AIRE.** Se evaluó la velocidad de:

- a. Inyección.**
- b. Extracción.**
- c. Colector de Polvos.**

**Equipo: Termooanemómetro.**

**Procedimiento:**

a. Se tomó el termooanemómetro y se colocó el botón izquierdo en posición (O) o neutral y el botón derecho en posición (V) o velocidad.

b. Se verificó que en la pantalla del registrador aparecieran los números (00.00) lo cual indicó que el termooanemómetro se encontraba calibrado. Para realizar las



lecturas se colocó el botón izquierdo en la posición (V) que indica velocidad de aire y el botón derecho colocarlo en posición (V) que también indica velocidad de aire.

c. Se tomó el detector y se subió suavemente la parte superior para sacar el detector de la velocidad de aire inyectado , extraído o colectado en metros/segundo.

d. Se midió la velocidad del aire inyectado, extraído o colectado a 5 cm de la superficie de la rejilla.

e. Se registro como minimo 9 lecturas de cada rejilla, haciendo esto por quintuplicado.

f. Se obtuvo la media aritmética de las lecturas de velocidad de aire inyectado, extraído o colectado.

## **2. CAMBIOS DE AIRE POR HORA.**

**Método de prueba requerido.**      *VELOCIDAD DE AIRE.*

### **Procedimiento de cálculo.**

a. Se determinó el número de rejillas así como el área en pies cuadrados de cada rejilla (inyección, extracción y colector de polvos) de las áreas de interés.      **FIG 6** -Croquis de identificación y localización de rejillas).

b. Del informe del método de prueba de velocidad de aire por rejilla (inyección, extracción o colector de polvos), se obtuvo la media aritmética de la velocidad de inyección, extracción o colector de polvos en m/s respectivamente para cada rejilla.

c. Se realizó la conversión de la velocidad de aire a pies (ft), multiplicando por 3.281 para obtener pies/segundo (ft/s).

d. Se calculó el producto de la velocidad de aire (inyección, extracción o colector de polvos) y el área de cada rejilla y se multiplicó por 3600 para expresar el volumen de aire en pies cúbicos/h .

e. Se obtuvo el volumen del área donde se encuentra la(s) rejilla (s) en m<sup>2</sup>, este resultado se multiplicó por 35.319 para obtenerlo en ft<sup>2</sup> .

f. Se dividió el resultado del punto **d** entre el volumen del área. El resultado obtenido fueron los cambios de aire por hora en dicha área.

### 3. PRESION DIFERENCIAL

Equipo : Manómetro de presión diferencial.

Procedimiento:

a. Se midió la presión diferencial entre las distintas áreas indicadas por las flechas:

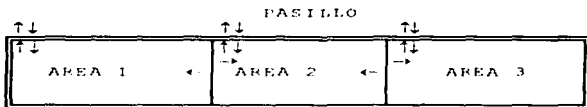


FIG.2. Forma para la determinación de la presión diferencial.

b. Se adaptó al manómetro de presión diferencial (Magnehelic) dos mangueras una al orificio indicado para alta presión y otra al orificio indicado para baja presión.

c. Se analizó que tipo de presión es con la que cuenta el cuarto o área de interés, para esto se colocó una de las mangueras que registra alta o baja presión, según sea el caso debajo de la puerta de comunicación y la otra en el interior del área que se analizó.

d. Se registró la presión en la carátula de registro en pulgadas de agua.

NOTA: Para ésta determinación fué necesario que las puertas de cada una de las áreas se mantuvieran cerradas.

#### **4. BIOCARGA CUANTITATIVA VIABLE.**

##### **Material:**

**Bacterias:** Cajas petri de 100 x 15 mm.  
Agar Soya Trypticaseina (TSA).

**Hongos:** Cajas petri de 100 x 15 mm.  
Agar Papa Dextrosa (PDA).

##### **Procedimiento.**

a. Se muestreó el flujo de aire inyectado durante 2 minutos exponiendo una caja petri con medio de cultivo para bacterias y otra para hongos a 5 cm de distancia de la rejilla de inyección.

b. Se repitió el procedimiento anterior dos veces más.

c. Se incubaron las cajas petri para bacterias durante 48 h a una temperatura de 30 a 35 grados centígrados.

d. Se incubaron las cajas petri para hongos durante 5 días a una temperatura de 20 a 25 grados centígrados.

e. Se incubó durante 48 horas a una temperatura de 30 a 35 grados centígrados una caja petri como blanco para bacterias.

f. Se incubó durante 5 días a una temperatura de 20 a 25 grados centígrados una caja petri como blanco para hongos (30).

**CALCULO DE LA BIOCARGA CUANTITATIVA MICROBIANA (bcm) DE BACTERIAS Y HONGOS EN LAS REJILLAS DE INYECCION.**

**Método de Prueba requerido: VELOCIDAD DE AIRE DE INYECCION**

**Procedimiento de cálculo.**

a. Se determinó el radio de la caja petri en pies (ft):  
 $r = \text{diámetro}/2$

b. Del informe del método de prueba de velocidad de inyección por rejilla, se determinó la velocidad promedio (vpi) de la rejilla respectiva expresada en pies por segundo (ft/s).

c. Se calculó el volumen del de aire muestreado (v) por la caja petri y se expresó en pies cubicos por minuto, con la siguiente ecuación:

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

en donde:

v = volumen de aire muestreado.

r = radio de la caja petri (ft).

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

d. Se calculó la biocarga cuantitativa (bcm) en pies (ft) con la siguiente ecuación:

$$\text{bcm} = \text{UFC} / (t) (v)$$

en donde:

bcm = biocarga cuantitativa microbiana por pie cúbico (ft<sup>3</sup>).

UFC = Unidades Formadoras de Colonias.

t = tiempo de muestreo expresado en minutos.

v = velocidad de aire muestreado.

El procedimiento de cálculo se aplicó a los datos obtenidos de bacterias y hongos.

## 5. HUMEDAD RELATIVA

Equipo: Higrómetro de bulbo seco/húmedo.

Procedimiento:

a. Se proveyó de agua a los higrómetros con el fin de asegurar que el bulbo de registro de temperatura se encuentre húmedo. Se colocó en el área de interés, permitiendo que se estabilizaran.

b. Se procedió a registrar la humedad anotando la temperatura de bulbo seco y bulbo húmedo y se realizó una correlación en las tablas de humedad relativa (tablas psicrométricas), obteniendo así el porcentaje de humedad relativa en el área en cuestión.

c. Se realizó el punto anterior en intervalos de 1 hora, durante una jornada de trabajo (8 horas).

#### **6. TEMPERATURA.**

**Equipo: Termómetro de bulbo seco.**

#### **Procedimiento:**

a. Se colocó el termómetro de bulbo seco en las áreas de interés, para dejar que se estabilizara.

b. Se procedió a registrar la temperatura ambiente con la temperatura que registra el bulbo seco del higrómetro en el área de interés. Se realizó esta prueba en intervalos de 1 hora, durante una jornada de trabajo (8 horas).

## VIII. RESULTADOS

VIII.1. LA DESCRIPCION DEL SISTEMA DE AIRE DE LA PLANTA FARMACEUTICA

VIII.2. PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACION PARA LA DETERMINACION DE VELOCIDAD DE AIRE Y CAMBIOS DE AIRE POR HORA.

### VIII.1 DESCRIPCION DEL SISTEMA DE AIRE DE LA PLANTA FARMACEUTICA.

El sistema de aire con el que cuenta la Planta Farmacéutica está constituido por dos partes principalmente: un sistema de inyección (inyección I e inyección II); un sistema de extracción (extracción I y extracción II); en donde estos sistemas en conjunto son llamados Unidades Manejadoras de Aire (UMAS). Por otra parte también cuenta con un sistema colector de polvos para el área de sólidos, y dos colectores de polvos más que se encuentran conectados cada uno a un horno de lecho fluidizado (GLATT) y que son independientes del primero y entre sí.

Las unidades de inyección ubicadas en la azotea de las instalaciones del laboratorio en cuestión tiene las siguientes especificaciones y se muestran en las FIG. 3 y 4:

Marca: ABB Asea Boveri

1. Equipos y Sistemas S. A. de C.V.
2. Sector Flakt

#### Sistema de Inyección

##### de Aire I

No. Orden: 2132.4.396  
Sub.No: 04-03  
No. serie: 93-1485  
Modelo: CH-160  
Cap. CFM: 16000  
Cap.m/h: 27200

#### Sistema de Inyección

##### de Aire II

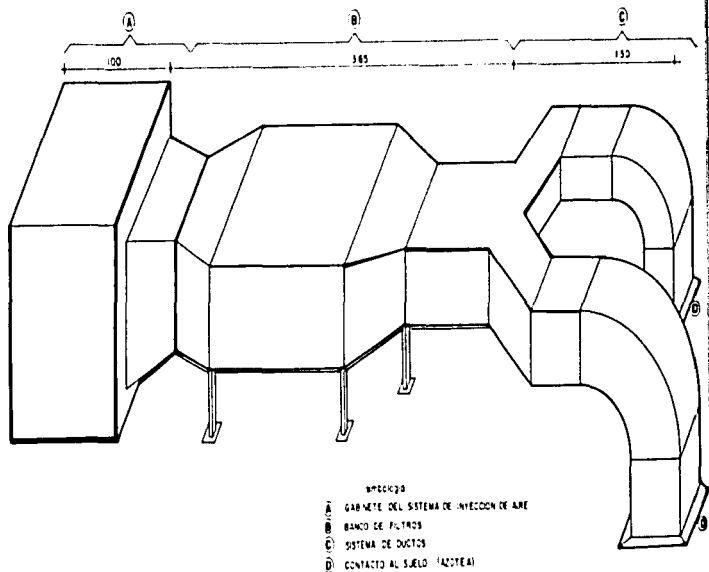
2132.4.396  
04-03  
93-1486  
CH-160  
16000  
27200

Las dimensiones de los gabinetes de inyección son las siguientes:

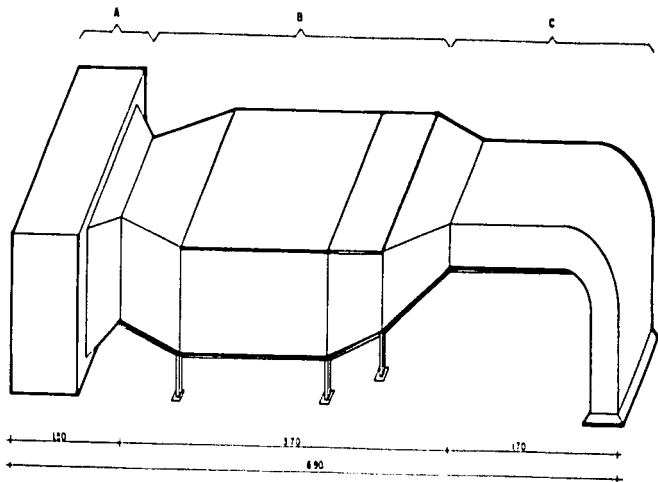
Altura: 1.64 m  
Ancho: 1.515 m  
Largo: 1.52 m



UMA - 1  
 FIGURA 3. SISTEMA DE INYECCION I



UMA X  
FIGURA 4 - SISTEMA DE INYECCION II



- A GABINETE DEL SISTEMA DE INYECCION DE AIRE
- B BANCO DE FILTROS
- C SISTEMA DE DUCTOS
- D CONTACTO AL SUELO

El material con el que están fabricados los gabinetes es de lámina de acero galvanizada. Tales gabinetes constan de una tina o tarja que tiene la función de contenedor del agua que lava el aire que se introduce a las áreas de fabricación de la Planta Farmacéutica pasando por un sistema de filtración, y que viaja a través de los ductos. Cada gabinete de inyección tiene una salida, sus dimensiones son las siguientes:

Ancho: 0.815 m

Largo: 0.815 m

Dicha salida comunica al gabinete de inyección con el banco de filtros.

Los gabinetes constan también de una bomba recirculadora de agua, junto con una manguera de polietileno de alta densidad, que está adaptada al sistema de recirculación de agua, dicha manguera está conectada a un tubo de entrada de agua, el cual abastece a todo el sistema recirculador de agua; también cuenta con un flotador que consta de una perilla y válvulas, en donde su función es la de mantener a nivel el agua que llega a la tarja o tina.

El sistema de inyección también cuenta con un módulo de enfriamiento, el cual está hecho a base de celulosa (cartón) corrugado tratado con sales y resinas fenólicas, que se encuentra ubicado en la entrada o a la parte inicial del gabinete, sus dimensiones son las siguientes:

Ancho: 1.38 m

Largo: 1.35 m

Espesor: 0.012 m

Las funciones que tiene el módulo de enfriamiento son :

a) Lavar y enfriar el aire que se introducirá al interior de la Planta Farmacéutica.

b) Detener toda la basura que se encuentra en el medio ambiente flotando en el aire, como lo son: hojas de árbol, plumas de pájaro, insectos etc.

El prefiltro metálico tiene las siguientes dimensiones:

Ancho: 1.387 m

Largo: 1.42 m

en donde su función es la de retener tamaños de partículas muy grandes.

Las partes principales que constituyen el Sistema de Inyección de Aire son los ventiladores y el motor, pues son la base fundamental del funcionamiento de éste. Los ventiladores de los Sistemas de Inyección de Aire, son de tipo centrífugo, en tanto que el motor cuenta con las siguientes especificaciones:

Motor: Marca SIEMENS

2.0 HP.

220 Voltios.

Alimentación: 220230/440460

Turbina: Diámetro: 66.5 cm.

Ancho: 67.0 cm.

Eficiencia de enfriamiento: 75%

El banco de filtros del sistema de inyección I tiene las siguientes dimensiones:

Largo: 1.69 m

Ancho: 1.34 m

Altura: 0.33 m

El banco de filtros para el sistema de inyección II tiene las siguientes dimensiones:

Largo: 1.705 m

Ancho: 1.29 m

Altura: 0.84 m

El banco de filtros del sistema de Inyección I y II, tienen adaptados dos tipos de filtros con las siguientes especificaciones:

Marca: American Air Filter , Flex-Pack CA Series.

El primer filtro tiene una eficiencia del 35%

El segundo filtro tiene una eficiencia del 95%.

El filtro de 35% de eficiencia tiene las siguientes características:

- \*Medida de velocidad de aire en una cara del filtro: 625 FPM
- \*Tamaño nominal (pulgadas): 24x24x15
- \*Medida de la capacidad de flujo de aire : 2500 CFM.
- \*Medida de resistencia inicial (pulgadas de agua): 0.30
- \*Resistencia final recomendada (pulgadas de agua): 0.75
- \*Area media total (ft<sup>2</sup>): 20.0

El filtro de 95% de eficiencia tiene las siguientes características:

- \*Medida de velocidad de aire en una cara del filtro: 375 FPM
- \*Tamaño nominal (pulgadas): 24x24x21
- \*Medida de capacidad de flujo: 1000 a 1500 CFM.
- \*Medida de resistencia inicial (pulgadas de agua): 0.39 a 0.59
- \*Resistencia final recomendada (pulgadas de agua): 1.0
- \*Area medida total (ft<sup>2</sup>): 46.

La anterior descripción es todo lo referente a los componentes primarios del sistema de inyección de aire.

Enseguida se inicia con el sistema de ductos de inyección y extracción que desembocan en el interior de la Planta Farmacéutica (áreas productivas y almacenes) por medio de las rejillas correspondientes a cada sistema.

Los sistemas de ductos están fabricados de lámina de acero galvanizada. Los ductos del sistema de inyección I en cuanto a su red se refiere se encuentran ubicados entre techo y plafones. La red de ductos del sistema de inyección II se encuentra ubicada en la azotea de las instalaciones, es decir a la intemperie, sin ninguna protección a la corrosión por el medio ambiente.

Las rejillas en las que desembocan los ductos son de cinco diferentes tipos. El tipo de rejilla varía según el lugar que ocupa en el cuarto o área así como de las direcciones de flujo de aire que se requieran, su instalación debe de ser en base al diseño de construcción del laboratorio.

La descripción de rejillas es la siguiente (FIG.5):

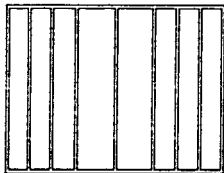
**TIPO I.** Cuenta con un doble flujo de aire, y su colocación es por lo regular en pasillos.

**TIPO II.** Cuenta con cuatro flujos de aire, y su colocación es regularmente en el centro del cuarto.

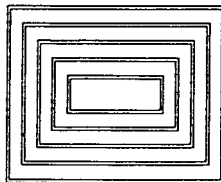
**TIPO III.** Cuenta con un doble flujo de aire y su colocación es por lo regular en las esquinas del cuarto.

**TIPO IV.** Cuenta con un flujo de aire en tres direcciones y su colocación es a un lado a la mitad del cuarto.

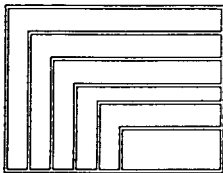
**TIPO V.** Cuenta con un flujo de aire en una sola dirección y su colocación es por lo regular en áreas grandes.



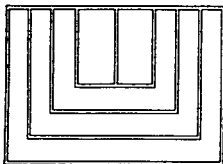
TIPO I



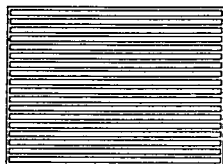
TIPO II



TIPO III



TIPO IV



TIPO V

**FIG. 5. TIPOS DE REJILLAS DE INYECCION CON LAS QUE CUENTA LA PLANTA FARMACEUTICA.**

La segunda parte que compone la Unidad Manejadora de Aire (UMA), corresponde a los sistemas de extracción I y II. El sistema de extracción está constituido por un gabinete de acero galvanizado:

- \* Serie: 101
- \*Modelo: PTH5
- \*Industrias PEVI

El gabinete tiene las siguientes dimensiones:

Largo: 1.62 m  
Ancho: 1.15 m  
Altura:1.23 m

Las medidas son aplicables a los sistemas I y II.

Cada uno de los gabinetes de extracción están constituidos por :

- \*Un motor marca SIEMENS  
Capacidad: 3HP
- \*Un banco de filtros que tiene las siguientes dimensiones:  
Espesor: 0.46 m  
Largo: 0.84 m

\*Filtro de 35% de eficiencia, que cuenta con las mismas características de los filtros de 35% usados en el sistema de inyección.

En el caso del sistema de extracción I toda la red de ductos al igual que el sistema de inyección I, se encuentran entre techo y plafón, no así en el caso del sistema de extracción II, en donde la red de ductos se encuentra en la azotea de las

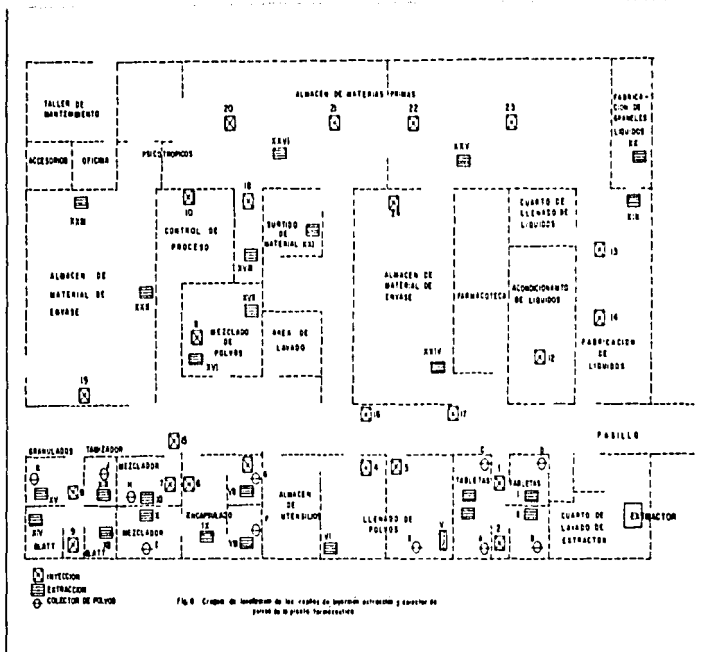


instalaciones del laboratorio, sin ninguna protección contra deterioros causados por el medio ambiente.

La red de ductos del sistema de extracción desembocan en las rejillas ubicadas en las áreas productivas, dichas rejillas se distinguen, por que todas son de un solo tipo y sus dimensiones son menores con respecto a las rejillas de inyección, éstas cuentan con flujo de aire en una sola dirección siendo sus dimensiones muy variables.

Por otro lado el sistema Colector de Polvos, está constituido por un gabinete cerrado a presión, cuenta con un juego de filtros tipo bolsa, los cuales están hechos de fibra de lona. El sistema colector de polvos desemboca sólo en las áreas productivas correspondientes a Tabletas 1, 2, 3 y 4; Llenado de Polvos 1; Llenado de Cápsulas 1 y 2, Mezclado de Cápsulas; Mezclado 2 y Granulación 1 y 2. Toda la red de ductos de este sistema se encuentra ubicado entre el techo y plafón.

La ubicación de las rejillas de inyección, extracción y colector de polvos se describe en la **(FIG.6)**.



PLANTA FARMACEUTICA.

<b>TITULO</b> Procedimiento para la determinación de Velocidad de Aire y Cambios de Aire por hora		FECHA EMISION: 24/07/96
		EN VIGOR:
		SUSTITUYE A: NUEVO
<b>DEPARTAMENTO</b> Validacion	PAG: 1 DE: 4	PROX. REVISION: 24/07/98

**OBJETIVO** Llevar a cabo las determinaciones de Velocidad de Aire y Cambios de Aire por Hora (N), a nivel de rejilla de inyección, extracción y colector de polvos

**ALCANCE** El presente procedimiento aplica a todo aquel personal involucrado en el mantenimiento de la calidad del aire requerido para los procesos de producción que se realizan en la Planta Farmacéutica

**DISTRIBUCION** El presente procedimiento podrá ser realizado por personal autorizado y capacitado para tal actividad, esto para garantizar la confiabilidad de los resultados. Dentro de tal personal se encuentra el correspondiente al área de Validación, Garantía de Calidad y personal que conozca del tema

**RESPONSABILIDAD** El jefe de Control de Calidad y/o Garantía de Calidad es el responsable de que el personal adecuado y autorizado conozca y lleve a cabo correctamente este procedimiento

**EQUIPO:**

- \* Termoanemómetro Testovent<sup>®</sup> 4200
- \* Cinta Métrica

**PROCEDIMIENTO:**

Para la determinación de *Velocidad de Aire*:

- 1 Localizar e identificar cada una de las rejillas (Ver Fig. 6)
- 2 Dividir cada una de las rejillas en nueve partes iguales ( Fig. 1 del PEO)
- 3 Encender el termoanemómetro y chequear que esté en ceros (00 00) Descubrir el detector de la velocidad
- 4 Colocar el detector del termoanemómetro en el primer punto de la rejilla durante un lapso mínimo de 15 s
- 5 Realizar el registro de la lectura de dicho punto considerando el valor mínimo y el valor máximo en este lapso de tiempo
- 6 Hacer lo mismo para los puntos restantes
- 7 Obtener el promedio de cada lectura individual (Valor min + Valor max )/2
- 8 Realizar la suma de cada promedio de lectura (correspondiente a tal rejilla) y dividirlo entre 9 (número de lecturas)

9 El resultado obtenido corresponde a la velocidad de aire por rejilla en m/s

EMITIDO POR Lilia A. Ravelo C /Ma del Pilar García R

REVISADO POR Q. Susana E. Rodríguez B

APROBADO POR

PLANTA FARMACEUTICA.

<b>TITULO</b> Procedimiento para la determinación de Velocidad de Aire y Cambios de Aire por hora		FECHA EMISION: 24/07/96
		<b>EN VIGOR:</b>
		<b>SUSTITUYE A: NUEVO</b>
<b>DEPARTAMENTO</b> Validacion	PAG: 2 DE: 4	PROX. REVISION: 24/07/98
<p>Para la determinación de los <i>Cambios de Aire por Hora (N)</i>:</p> <p>1. Medir el largo y el ancho de la (s) rejilla (s) y tubos colectores de polvos correspondientes al cuarto o área Para determinar el área de la rejilla se multiplica Largo x Ancho = Área (Fig. 2 del PEO) Para determinar el área del tubo colector de polvos, multiplicando <math>3.1416 \times r^2 = \text{Área}</math> (Fig. 3 del PEO) El radio (r) se obtiene de dividir el diámetro del colector de polvos entre dos <math>r = \text{diam}/2</math></p> <p>a El área deberá ser obtenida en metros cuadrados</p> <p>b El área obtenida será multiplicada por 10.764 para obtener dicha área en pies cuadrados</p> <p>2. Medir el cuarto o área donde se encuentra (n) la (s) rejillas (s) Medir el largo, ancho y la altura para obtener a partir de estas medidas el volumen Para obtener el volumen del cuarto hay que multiplicar Largo x Ancho x Altura = Volumen (Fig. 4 del PEO)</p> <p>a El Volumen se obtendrá en metros cúbicos</p> <p>b El Volumen obtenido será multiplicado por 35.319 para obtenerlo en pies cúbicos</p> <p>3. La velocidad de aire obtenida está en metros por segundo (m/s) Esta velocidad se multiplica</p> <p>a Por 3.281 para obtener la velocidad de aire en pies por segundo (ft/s)</p> <p>b El resultado obtenido se multiplica por 60 para obtener la velocidad en pies por minuto (ft/min)</p> <p>4. Multiplicar la Velocidad de Aire obtenida en pies por minuto por el área de la rejilla en pies cuadrados El producto de esta multiplicación estará en pies cúbicos por minuto, al cual se le llama CFM por sus siglas en inglés (Cubic Feet/Minutes)</p> <p>5. Para el cálculo de Cambios de Aire por Hora (N) se utiliza la siguiente fórmula, en la cual se sustituyen los datos de volumen del cuarto y CFM</p> $N = (60 \times \text{CFM}) / \text{Volumen}$		
EMITIDO POR Lilia A. Ravelo C/ Ma. del Pilar García R.		
REVISADO POR O. Susana E. Rodríguez B.		
APROBADO POR		

PLANTA FARMACEUTICA.

<b>TITULO</b> Procedimiento para la determinación de Velocidad de Aire y Cambios de Aire por hora		FECHA EMISION: 24/07/96
		<b>EN VIGOR:</b>
		<b>SUSTITUYE A: NUEVO</b>
<b>DEPARTAMENTO:</b> Validación	PAG: 3 DE: 4	PROX. REVISION: 24/07/98

**SUGERENCIAS**

- a. Procurar que el termotanómetro se encuentre limpio y en buenas condiciones de operación.
- b. Checar que las baterías se encuentren recargadas.
- c. Tener especial cuidado de no afectar el detector al realizar las determinaciones a nivel de rejilla.

**EMITIDO POR:** Lilia A. Ravelo Cervantes/Ma del Pilar García R.

**REVISADO POR:** Q. Susana E. Rodríguez B.

**APROBADO POR:**

PLANTA FARMACEUTICA.

<b>TITULO.</b> Procedimiento para la determinación de Velocidad de Aire y Cambios de Aire por hora		FECHA EMISION: 24/07/96
		<b>EN VIGOR:</b>
<b>DEPARTAMENTO</b> Validación	PAG: 4 DE: 4	<b>SUSTITUYE A: NUEVO</b> PROX. REVISION: 24/07/98

**REJILLAS DE INYECCIÓN Y EXTRACCIÓN**

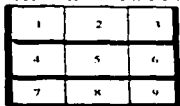


Figura 1



Figura 2

**COLECTOR DE POLVOS.**



Figura 3



Largo  
Figura 4

**EMITIDO POR:** Lilia A. Ravelo C./Ma. del Pilar Garcia R.  
**REVISADO POR:** Q. Susana E. Rodriguez B.  
**APROBADO POR:**

## VIII. RESULTADOS.

VIII.3. TABLAS DE LA SINTESIS DE RESULTADOS DE LOS  
PARAMETROS EVALUADOS EN EL SISTEMA DE AIRE DE LA  
PLANTA FARMACEUTICA.

**TABLA I.**

**VALORES MINIMOS SUGERIDOS Y ENCONTRADOS DE LAS VARIABLES DETERMINADAS.**

<b>VARIABLE CONTROLADA</b>	<b>VALOR SUGERIDO CUARTO NIVEL 1*</b>	<b>VALOR ENCONTRADO CUARTO NIVEL 1*</b>
TEMPERATURA	10-40 °C	22-28°C
HUMEDAD RELATIVA (%)	20-60%	30-70%
CLASIFICACION DE CUARTO	NINGUNA	NINGUNA
FILTRO PARA AIRE SUPLIDO	30% DE EFICIENCIA (ASHRAE)	35% DE EFICIENCIA 95% DE EFICIENCIA
CAMBIOS DE AIRE POR HORA	CODIGO Y HEPA	5-70 CAMBIOS DE AIRE POR HORA
PRESION DIFERENCIAL (pulgadas de agua)	NINGUNA	0.0000 - 0.0150
AIRE FRESCO	CODIGO & ASHRAE	NINGUNO
MATERIAL DE DUCTO	GALVANIZADO	GALVANIZADO

\* El producto no requiere filtración de aire, sin embargo, la filtración se provee para proteger los serpentines localizados en las UMA's, para proteger al personal operacional, y para proveer cierto nivel de limpieza de las áreas y por contaminaciones cruzadas (31).



**TABLA II.**

**SINTESIS GENERAL DE LAS MEDIAS ( $\mu$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS EN LOS MODULOS Y PASILLO DEL AREA DE TABLETAS**

AREA	TABLETAS 1	TABLETAS 2	TABLETAS 3	TABLETAS 4	PASILLO TABLETAS	PASILLO TABLETAS
<b>INYECCION</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	.....	.....	.....	.....	1.7190	1.6778
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	.....	.....	.....	.....	71.7931	70.1911
<b>EXTRACCION</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0.1741	0.2228	0.1970	0.2308	.....	.....
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	3.7822	4.2663	5.7898	4.5855	.....	.....
<b>COLECTOR DE POLVOS</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	2.1424	0.9192	2.9316	3.3168	.....	.....
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	2.7923	1.3326	3.8438	4.1381	.....	.....
<b>TEMPERATURA (°C)</b>	21.4073	26.9414	22.7202	22.7351	.....	.....
<b>HUMEDAD RELATIVA (% HR)</b>	52.6750	42.1484	70.3646	47.7724	.....	.....
<b>bcn (n°): Bacterias</b>	.....	.....	.....	.....	0.0036	0.0189
<b>Hongos</b>	.....	.....	.....	.....	0.0000	0.0000
<b>PRENSION DIFERENCIAL (pulg H<sub>2</sub>O)</b>	-0.0150	-0.0200	-0.0050	-0.0200	+0.0075	+0.0075

**MEDIAS ( $\mu$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS CORRESPONDIENTE AL AREA DE TABLETAS DONDE  $n=5$ .**

**NOTA: LOS ESPACIOS EN BLANCO SE DEBEN A LA AUSENCIA DE REJILLAS DE INYECCION EN TABLETAS 1-4, REJILLAS DE EXTRACCION, COLECTOR DE POLVOS Y TERMOHIGROMETRO EN EL PASILLO DEL AREA.**

**TABLA II. A.**

**SINTESIS GENERAL DE LAS DESVIACIONES ESTANDAR ( $\sigma$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS EN LOS MODULOS Y PASILLO DEL AREA DE TABLETAS**

AREA	TABLETAS 1	TABLETAS 2	TABLETAS 3	TABLETAS 4	PASILLO TABLETAS 1	PASILLO TABLETAS 2
<b>INYECCION</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	-----	-----	-----	-----	1 7197	1 6778
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	-----	-----	-----	-----	71 7931	70 1911
<b>EXTRACCION</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0 0282	0 0123	0 0098	0 1430	-----	-----
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	0 6120	0 2365	1 3118	2 8415	-----	-----
<b>COLECTOR DE POLVOS</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0 4816	0 5223	0 2934	0 2294	-----	-----
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	0 6289	0 7572	0 3847	0 5117	-----	-----
<b>TEMPERATURA (°C)</b>	0 8863	1 6172	1 0879	1 2248	-----	-----
<b>HUMEDAD RELATIVA (%HR)</b>	2 9079	2 7922	3 5951	3 7281		
bcm (B): Bacterias					0 0000	0 0200
Hongos					0 0000	0 0000
<b>PRESION DIFERENCIAL (p<sub>g</sub>H<sub>2</sub>O)</b>	0 0000	0 0000	0 0000	0 0000	0 0000	0 0000

**DESVIACIONES ESTANDAR ( $\sigma$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS CORRESPONDIENTE AL AREA DE TABLETAS DONDE n=5.**

**NOTA: LOS ESPACIOS EN BLANCO SE DEBEN A LA AUSENCIA DE REJILLAS DE INYECCION EN TABLETAS 1-4, REJILLAS DE EXTRACCION, COLECTOR DE POLVOS Y TERMOHIGROMETRO EN EL PASILLO DEL AREA.**

**TABLA III.**

**SINTESIS GENERAL DE LAS MEDIAS ( $\mu$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS EN EL AREA DE LLENADO DE POLVOS 1 Y 2 .**

AREA	LLENADO DE POLVOS 1	LLENADO DE POLVOS 2
<b>INYECCION</b>		
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	1 6250	0 9803
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	21 0900	11 6799
<b>EXTRACCION</b>		
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0 5695	0 7743
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	5 1837	6 6823
<b>COLECTOR DE POLVOS</b>		
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	5 8062	-----
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	20 1065	-----
<b>TEMPERATURA (°C)</b>	-----	26 2756
<b>HUMEDAD</b>	-----	39 4313
<b>RELATIVA (% HR)</b>		
bcn (fc <sup>3</sup> ): Bacterias	0 0000	0 0000
Hongos	0 0045	0 0135
<b>PRESION</b>	0 0075	0 0075
<b>DIFERENCIAL</b> (pulg H <sub>2</sub> O)		

**MEDIAS ( $\mu$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS CORRESPONDIENTE AL AREA DE LLENADO DE POLVOS 1 Y 2 EN DONDE n=5.**

**NOTA: LOS ESPACIOS EN BLANCO SE DEBEN A LA AUSENCIA DE TERMOHIGROMETRO EN EL MODULO DE LLENADO DE POLVOS 1 COLECTOR DE POLVOS EN EL MODULO DE LLENADO DE POLVOS 2.**

**TABLA III. A**

**SINTESIS GENERAL DE LAS DESVIACIONES ESTANDAR ( $\sigma$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS EN EL AREA DE LLENADO DE POLVOS 1 Y 2**

<b>AREA</b>	<b>LLENADO DE POLVOS 1</b>	<b>LLENADO DE POLVOS 2</b>
<b>INYECCION</b>		
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0 1251	0 1278
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	1 6265	1 9051
<b>EXTRACCION</b>		
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0 0630	0 0455
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	0 5258	0 1929
<b>COLECTOR DE POLVOS</b>		
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0 5234	-----
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	0 3027	-----
<b>TEMPERATURA (°C)</b>	-----	1 6213
<b>HUMEDAD RELATIVA (% HR)</b>	-----	4 89975
<b>hem (fl): Bacterias</b>	0 0000	0 0000
Hongos	0 0010	0 0301
<b>PRESION DIFERENCIAL</b> ( $\mu$ lg H <sub>2</sub> O)	0 0000	0 0000

**DESVIACION ESTANDAR ( $\sigma$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS CORRESPONDIENTE AL AREA DE LLENADO DE POLVOS 1 Y 2 EN DONDE n=5.**

**NOTA: LOS ESPACIOS EN BLANCO SE DEBEN A LA AUSENCIA DE TERMOHIGROMETRO EN EL MODULO DE LLENADO DE POLVOS 1 COLECTOR DE POLVOS EN EL MODULO DE LLENADO DE POLVOS 2.**

**TABLA IV.**

**SINTESIS GENERAL DE LAS MEDIAS ( $\mu$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS EN EL AREA DE CAPSULAS.**

AREA	CAPSULAS 1	CAPSULAS 2	MEZCLADO DE CAPSULAS	PASILLO DE CAPSULAS
<b>INYECCION</b>				
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	1.4265	-----	-----	1.3142
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	68.6807	-----	-----	22.0440
<b>EXTRACCION</b>				
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0.4611	0.2548	0.3267	0.2848
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	10.1983	4.8939	4.0717	3.3475
<b>COLECTOR DE POLVOS</b>				
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	4.9852	4.1882	3.4048	-----
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	11.7887	4.8619	2.6108	-----
TEMPERATURA (°C)	22.7503	22.0691	22.7518	-----
<b>HUMEDAD RELATIVA (% HR)</b>				
	54.5314	64.2415	55.9524	-----
bcm (ff): Bacterias	0.0063	-----	-----	0.0167
Hongos	0.0077	-----	-----	0.0070
<b>PRESION DIFERENCIAL (pH H<sub>2</sub>O)</b>				
	-0.0000	-0.0025	-0.0050	-0.0050

**MEDIAS ( $\mu$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS CORRESPONDIENTE AL AREA DE CAPSULAS DONDE n=5.**

**NOTA: LOS ESPACIOS EN BLANCO SE DEBEN A LA AUSENCIA DE REJILLAS DE INYECCION EN CAPSULAS 2 Y MEZCLADO DE CAPSULAS, COLECTOR DE POLVOS Y TERMOHIGROMETRO EN EL PASILLO DE CAPSULAS.**

**TABLA IV. A**

**SINTESIS GENERAL DE LAS DESVIACIONES ESTANDAR ( $\sigma$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS EN EL AREA DE CAPSULAS.**

<b>AREA</b>	<b>CAPSULAS 1</b>	<b>CAPSULAS 2</b>	<b>MEZCLADO DE CAPSULAS</b>	<b>PASILLO DE CAPSULAS</b>
<b>INYECCION</b>				
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0.2880	.....	.....	0.3240
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	13.9049	.....	.....	5.4350
<b>EXTRACCION</b>				
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0.1434	0.0211	0.0240	0.0957
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	4.6422	0.4044	0.3006	1.1254
<b>COLECTOR DE POLVOS</b>				
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	1.4772	0.0541	0.2684	.....
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	3.4932	0.0628	0.2058	.....
<b>TEMPERATURA (°C)</b>				
	0.8445	0.8667	0.9218	.....
<b>HUMEDAD RELATIVA (% HR)</b>				
	1.6710	1.7779	701660	.....
<b>hcm (ff<sup>3</sup>):</b> Bacterias	0.0141	.....	.....	0.0034
Hongos	0.0172	.....	.....	0.0020
<b>PRESTION DIFERENCIAL (plg H<sub>2</sub>O)</b>	-0.0000	-0.0000	-0.0000	-0.0000

**DESVIACIONES ESTANDAR ( $\sigma$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS CORRESPONDIENTE AL AREA DE CAPSULAS DONDE n=5.**

**NOTA: LOS ESPACIOS EN BLANCO SE DEBEN A LA AUSENCIA DE REJILLAS DE INYECCION EN CAPSULAS 2 Y MEZCLADO DE CAPSULAS, COLECTOR DE POLVOS Y TERMOTIGROMETRO EN EL PASILLO DE CAPSULAS.**

**TABLA V.**

**SINTESIS GENERAL DE LAS MEDIAS ( $\mu$ ) DE CADA UNO DE LOS  
PARAMETROS EVALUADOS EN EL AREA DE MEZCLADO.**

AREA	MEZCLADO 1	MEZCLADO 1	MEZCLADO 2
<b>INYECCION</b>			
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	1 0490		1 4064
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	9 6963		31 5098
<b>EXTRACCION</b>			
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0 5468		0 4561
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	2 9735	0 4847	5 1807
<b>COLECTOR DE POLVOS</b>			
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	-----	-----	4 3614
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	-----	-----	2 9895
TEMPERATURA (°C)	24 9780		23 9857
HUMEDAD RELATIVA (% HR)	46 1811		34 8923
bcm (ft <sup>3</sup> ): Bacterias	0 0445		0 0207
Hongos	0 0401		0 0109
<b>PRESTION DIFERENCIAL</b> (p/g H <sub>2</sub> O)	0 0025		0 0000

**MEDIAS ( $\mu$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS CORRESPONDIENTE AL  
AREA DE MEZCLADO DONDE n=5.**

**NOTA: LOS ESPACIOS EN BLANCO SE DEBEN A LA AUSENCIA DE COLECTOR DE  
POLVOS EN EL MODULO DE MEZCLADO 1.**

**TABLA V. A.**

**SINTESIS GENERAL DE LAS DESVIACIONES ESTANDAR ( $\sigma$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS EN EL AREA DE MEZCLADO.**

AREA	MEZCLADO 1	MEZCLADO 1	MEZCLADO 2
<b>INYECCION</b>			
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0.3326		0.0892
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	3.0743		1.9980
<b>EXTRACCION</b>			
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0.0400	0.0190	0.0627
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	0.2610	0.0574	0.7125
<b>COLECTOR DE POLVOS</b>			
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	-----	-----	0.8926
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	-----	-----	0.6119
<b>TEMPERATURA (°C)</b>	1.4123		1.6256
<b>HUMEDAD RELATIVA (% HR)</b>			
bcu (ft <sup>3</sup> ): Bacterias	0.0615		0.0337
Hongos	0.0153		0.0149
<b>PRESION DIFERENCIAL (plg H<sub>2</sub>O)</b>	0.0000		0.0000

**DESVIACIONES ESTANDAR ( $\sigma$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS CORRESPONDIENTE AL AREA DE MEZCLADO DONDE n=5.**

**NOTA: LOS ESPACIOS EN BLANCO SE DEBEN A LA AUSENCIA DE COLECTOR DE POLVOS EN EL MODULO DE MEZCLADO 1.**



**TABLA VI.**

**SINTESIS GENERAL DE LAS MEDIAS ( $\mu$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS EN EL AREA DE GRANULACION /SECADO**

AREA	GRANULACION 1	GRANULACION 2	SECADO 1	SECADO 2	PASILLO GRANULACION	PASILLO GRANULACION
<b>INYECCION</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	-----	-----	-----	-----	1.37126	1.8015
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	-----	-----	-----	-----	27.7263	36.3872
<b>EXTRACCION</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0.3381	0.2467	0.5327	0.5481	-----	-----
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	6.3821	7.5632	11.0590	5.5967	-----	-----
<b>COLECTOR DE POLVOS</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	1.9438	1.8504	-----	-----	-----	-----
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	2.2386	3.4092	-----	-----	-----	-----
<b>TEMPERATURA</b> (°C)	27.0661	-----	23.7962	28.4984	-----	-----
<b>HUMEDAD RELATIVA</b> (% HR)	30.4536	-----	39.3220	71.3922	-----	-----
<b>BIOM (B): Bacterias</b>	-----	-----	-----	-----	0.0100	0.0050
<b>Hongos</b>	-----	-----	-----	-----	0.0000	0.0000
<b>PRESION DIFERENCIAL</b> (psig 11.0)	0.0075	0.0050	0.0050	-----	0.0050	0.0050

**MEDIAS ( $\mu$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS CORRESPONDIENTE AL AREA DE CONTROL EN PROCESO, PASILLO CENTRAL Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS n=5.**

*NOTA: LOS ESPACIOS EN BLANCO SE DEBEN A LA AUSENCIA DE REJILLAS DE INYECCION EN EL MODULO DE GRANULACION 1 Y 2; REJILLAS DE EXTRACCION EN EL PASILLO, COLECTOR DE POLVOS EN EL PASILLO Y MODULOS DE SECADO 1 Y 2, Y TERMOMIGROMETRO EN PASILLO Y MODULO DE GRANULACION 2.*

**TABLA VI. A.**

**SINTESIS GENERAL DE LAS DESVIACIONES ESTANDAR ( $\sigma$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS EN EL AREA DE GRANULACION/SECADO.**

AREA	GRANULACION 1	GRANULACION 2	SECADO 1	SECADO 2	PASILLO GRANULACION	PASILLO GRANULACION
<b>INYECCION</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	.....	.....	.....	.....	0.0654	0.1624
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	.....	.....	.....	.....	1.3207	3.2776
<b>EXTRACCION</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0.0514	0.0356	0.1793	0.1051	.....	.....
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	0.9710	1.0964	3.7224	1.0729	.....	.....
<b>COLECTOR DE POLVOS</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0.4344	0.2505	.....	.....	.....	.....
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	0.5886	0.4763	.....	.....	.....	.....
<b>TEMPERATURA (°C)</b>	2.8668	.....	2.1396	4.0596	.....	.....
<b>HUMEDAD RELATIVA (% HR)</b>	6.7026	.....	2.8869	1.9903	.....	.....
hcm (H): bacterias	.....	.....	.....	.....	0.0242	0.0212
Hongos	.....	.....	.....	.....	0.0000	0.0000
<b>PRESION DIFERENCIAL (psig H<sub>2</sub>O)</b>	-0.0000	-0.0000	-0.0000	.....	0.0000	0.0000

**DESVIACIONES ESTANDAR ( $\sigma$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS CORRESPONDIENTE AL AREA DE GRANULACION/SECADO DONDE n=5.**

**NOTA: LOS ESPACIOS EN BLANCO SE DEBEN A LA AUSENCIA DE REJILLAS DE INYECCION EN EL MODULO DE GRANULACION 1 Y 2; REJILLAS DE EXTRACCION EN EL PASILLO, COLECTOR DE POLVOS EN EL PASILLO Y MODULOS DE SECADO 1 Y 2, Y TERMOCROMETRO EN PASILLO Y MODULO DE GRANULACION 2.**

**TABLA VII.**

**SINTESIS GENERAL DE LAS MEDIAS ( $\mu$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS EN EL AREA DE CONTROL EN PROCESO, PASILLO CENTRAL Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS**

AREA	CONTROL EN PROCESO	PASILLO CENTRAL	PASILLO CENTRAL	PASILLO CENTRAL	SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS	SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS
<b>INYECCION</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0.4286	0.5558	0.6272	0.8533	0.5935	0.5935
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	3.2974	1.5214	1.7180	2.3158	36.4164	36.4164
<b>EXTRACCION</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	.....	.....	.....	.....	0.9827	2.9931
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	.....	.....	.....	.....	0.1495	4.8537
<b>COLECTOR DE POLVOS</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	.....	.....	.....	.....	.....	.....
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	.....	.....	.....	.....	.....	.....
<b>TEMPERATURA (°C)</b>	.....	.....	.....	.....	.....	.....
<b>HUMEDAD RELATIVA (% HR)</b>	.....	.....	.....	.....	.....	.....
bcm (U): Bacterias	0.0136	0.0330	0.0177	0.0189	0.0372	0.0372
Hongos	0.0416	0.0000	0.0177	0.0189	0.0000	0.0000
<b>PRESION DIFERENCIAL (plg H<sub>2</sub>O)</b>	+0.0000	+0.0050	+0.0050	+0.0050	-0.0000	-0.0000

**MEDIAS ( $\mu$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS CORRESPONDIENTE AL AREA DE CONTROL EN PROCESO, PASILLO CENTRAL Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS DONDE n=5.**

**NOTA: LOS ESPACIOS EN BLANCO SE DEBEN A LA AUSENCIA DE REJILLAS DE EXTRACCION Y COLECTOR DE POLVOS EN EL AREA DE CONTROL EN PROCESO Y PASILLO CENTRAL, TERMOMIGROMETROS EN CONTROL EN PROCESO, PASILLO CENTRAL Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS.**

**TABLA VII. A.**

**SINTESIS GENERAL DE LAS DESVIACIONES ESTANDAR ( $\sigma$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS EN EL AREA DE CONTROL EN PROCESO, PASILLO CENTRAL Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS.**

AREA	CONTROL EN PROCESO	PASILLO CENTRAL	PASILLO CENTRAL	PASILLO CENTRAL	SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS	SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS
<b>INYECCION</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0.1228	0.1302	0.2140	0.4438	0.3409	0.3409
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	1.0416	0.3565	0.5857	1.0808	20.9153	20.9153
<b>EXTRACCION</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	-----	-----	-----	-----	0.1104	0.4709
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	-----	-----	-----	-----	1.0279	1.4906
<b>COLECTOR DE POLVOS</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	-----	-----	-----	-----	-----	-----
<b>TEMPERATURA (°C)</b>	-----	-----	-----	-----	-----	-----
<b>HUMEDAD RELATIVA (% HR)</b>	-----	-----	-----	-----	-----	-----
bcm (#): Bacterias	0.0303	0.0738	0.0396	0.0422	0.0616	0.0616
Hongos	0.0593	0.000	0.0396	0.0422	0.0196	0.0196
<b>PRESTION DIFERENCIAL (pH:0)</b>	+0.0000	+0.0000	+0.0000	+0.0000	-0.0000	-0.0000

**DESVIACIONES ESTANDAR( $\sigma$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS CORRESPONDIENTE AL AREA DE CONTROL EN PROCESO, PASILLO CENTRAL Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS DONDE n=5.**

**NOTA: LOS ESPACIOS EN BLANCO SE DEBEN A LA AUSENCIA DE REJILLAS DE EXTRACCION Y COLECTOR DE POLVOS EN EL AREA DE CONTROL EN PROCESO Y PASILLO CENTRAL TERMOHIGROMETROS EN CONTROL EN PROCESO, PASILLO CENTRAL Y SURTIDO DE MATERIA PRIMAS.**

**TABLA VIII.**

**SINTESIS GENERAL DE LAS MEDIAS ( $\mu$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS EN EL AREA DE FABRICACION Y ACONDICIONAMIENTO DE LIQUIDOS**

AREA	FABRICACION DE LIQUIDOS	FABRICACION DE LIQUIDOS	ACONDICIONAMIENTO DE LIQUIDOS
<b>INYECCION</b>			
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	2.6908	2.3783	1.5040
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	10.1561	8.9766	9.1198
<b>EXTRACCION</b>			
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	2.0503	2.0503	-----
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	5.1329	5.1329	-----
<b>COLECTOR DE POLVOS</b>			
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	-----	-----	-----
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	-----	-----	-----
<b>TEMPERATURA (°C)</b>	24.0606	24.0606	-----
<b>HUMEDAD RELATIVA (% HR)</b>	66.3493	66.3493	-----
<b>hcm (ff): Bacterias</b>	0.0027	0.0033	0.0226
<b>Hongos</b>	0.0000	0.0159	0.0000
<b>PRESION DIFERENCIAL (p/g H<sub>2</sub>O)</b>	+0.0050	+0.0050	-0.0100

**MEDIAS ( $\mu$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS CORRESPONDIENTE AL AREA DE FABRICACION Y ACONDICIONAMIENTO DE LIQUIDOS DONDE n=5.**

**NOTA: LOS ESPACIOS EN BLANCO SE DEBEN A LA AUSENCIA DE REJILLAS DE EXTRACCION Y TERMOMIGROMETRO EN EL MODULO DE ACONDICIONAMIENTO DE LIQUIDOS, AUSENCIA DE COLECTOR DE POLVOS EN LOS MCDULOS DE FABRICACION Y ACONDICIONAMIENTO DE LIQUIDOS.**

**TABLA VIII. A.**

**SINTESIS GENERAL DE LAS DESVIACIONES ESTANDAR ( $\sigma$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS EN EL AREA DE FABRICACION Y ACONDICIONAMIENTO DE LIQUIDOS.**

AREA	FABRICACION DE LIQUIDOS	FABRICACION DE LIQUIDOS	ACONDICIONAMIENTO DE LIQUIDOS
<b>INYECCION</b>			
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0 2071	0 3344	0 5010
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	0 7819	1 2622	3 2386
<b>EXTRACCION</b>			
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0 9463	0 0946	-----
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	0 2338	0 2338	-----
<b>COLECTOR DE POLVOS</b>			
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	-----	-----	-----
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	-----	-----	-----
TEMPERATURA (°C)	0 7891	0 7891	-----
HUMEDAD RELATIVA (% HR)	3 7225	3 7225	-----
bem (fl): Bacterias	0 0061	0 0074	0 0295
Hongos	0 0000	0 0194	0 0000
<b>PRESION DIFERENCIAL</b> (plg H <sub>2</sub> O)	+0 0000	+0 0000	-0 0000

DESVIACIONES ESTANDAR ( $\sigma$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS CORRESPONDIENTE AL AREA DE FABRICACION Y ACONDICIONAMIENTO DE LIQUIDOS DONDE n=5.

NOTA: LOS ESPACIOS EN BLANCO SE DEBEN A LA AUSENCIA DE REJILLAS DE EXTRACCION Y TERMOMIGROMETRO EN EL MODULO DE ACONDICIONAMIENTO DE LIQUIDOS, AUSENCIA DE COLECTOR DE POLVOS EN LOS MODULOS DE FABRICACION Y ACONDICIONAMIENTO DE LIQUIDOS.

**TABLA IX.**

**SINTESIS GENERAL DE LAS MEDIAS ( $\mu$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS EN EL AREA DE ALMACEN DE ENVASES Y EMPAQUE Y ALMACEN DE MATERIA PRIMA (CUARENTENA Y APROBADO).**

AREA	ALMACEN	ALMACEN	ALMACEN CUARENTENA	ALMACEN CUARENTENA	ALMACEN APROBADO	ALMACEN APROBADO
<b>INYECCION</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0 2162	2 2266	3 1928	3 2945	2 2696	1 4277
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	0 2604	5 8576	2 7116	2 7684	1 9073	1 2085
<b>EXTRACCION</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	-----	-----	2 0671	2 0671	1 3617	1 3617
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	-----	-----	0 8771	0 8771	0 5823	0 5823
<b>COLECTOR DE POLVOS</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	-----	-----	-----	-----	-----	-----
<b>TEMPERATURA (°C)</b>	-----	-----	22 1545	22 1545	22 1545	22 1545
<b>HUMEDAD RELATIVA (%HR)</b>	-----	-----	63 6292	63 6292	63 6292	63 6292
<b>hcm (ft<sup>3</sup>):</b>	0 0520	0 0089	0 0024	0 0491	0 0625	0 0039
<b>Bacterias</b>	0 0160	0 0025	0 0000	0 0072	0 0088	0 0073
<b>Hongos</b>						
<b>PRESTION DIFERENCIAL (pH<sub>2</sub>O)</b>	0 0000	0 0025	0 0000	0 0000	0 0050	0 0050

**MEDIAS ( $\mu$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS CORRESPONDIENTE AL AREA DE ALMACEN DE ENVASES Y EMPAQUES, ALMACEN DE MATERIA PRIMA -CUARENTENA- Y -APROBADO- EN DONDE n=5.**

**NOTA: LOS ESPACIOS EN BLANCO SE DEBEN A LA AUSENCIA DE REJILLAS DE EXTRACCION Y TERMOMIGROMETROS EN ALMACEN DE ENVASES Y EMPAQUES Y COLECTOR DE POLVOS EN TODA EL AREA DE ALMACEN.**

**TABLA IX. A.**

**SINTESIS GENERAL DE LAS DESVIACIONES ESTANDAR ( $\sigma$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS EN EL AREA DE ALMACEN DE ENVASES Y EMPAQUE Y ALMACEN DE MATERIA PRIMA (CUARENTENA Y APROBADO).**

AREA	ALMACEN	ALMACEN	ALMACEN CUARENTENA	ALMACEN CUARENTENA	ALMACEN APROBADO	ALMACEN APROBADO
<b>INYECCION</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	0.1280	0.9613	0.21615	0.1973	0.2665	0.5437
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	0.1542	2.5290	0.2349	0.1525	0.2202	0.4725
<b>EXTRACCION</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	-----	-----	0.2289	0.2289	0.1775	0.1775
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	-----	-----	0.0971	0.0971	0.0759	0.0759
<b>COLECTOR DE POLVOS</b>						
*VELOCIDAD DE AIRE (m/s)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
*CAMBIOS DE AIRE POR HORA	-----	-----	-----	-----	-----	-----
<b>TEMPERATURA (°C)</b>	-----	-----	0.6340	0.6340	0.6340	0.6340
<b>HUMEDAD RELATIVA (%HR)</b>	-----	-----	1.6984	1.6984	1.6984	1.6984
<b>bcm (ft<sup>3</sup>): Bacterias</b>	0.1163	0.0144	0.0055	0.0055	0.1397	0.0086
<b>Hongos</b>	0.0358	0.0057	0.0000	0.0065	0.0128	0.0010
<b>PRESTION DIFERENCIAL (pHg H<sub>2</sub>O)</b>	+0.0000	+0.0000	+0.0000	+0.0000	+0.0000	+0.0000

**DESVIACIONES ESTANDAR ( $\sigma$ ) DE CADA UNO DE LOS PARAMETROS EVALUADOS CORRESPONDIENTE AL AREA DE ALMACEN DE ENVASES Y EMPAQUES, ALMACEN DE MATERIA PRIMA -CUARENTENA- Y -APROBADO- EN DONDE n=5.**

**NOTA: LOS ESPACIOS EN BLANCO SE DEBEN A LA AUSENCIA DE REJILLAS DE EXTRACCION Y TERMOHIGROMETROS EN ALMACEN DE ENVASES Y EMPAQUES Y COLECTOR DE POLVOS EN TODA EL AREA DE ALMACEN.**



#### **VIII.4. TABLAS DEL ESTADÍGRAFO DE CONTRASTE F DE FISHER Y ANALISIS DE RESULTADOS.**

La explicación que a continuación se dá de los resultados presentados en este informe resulta de un análisis de carácter estadístico, empleando un Análisis de Varianza (ANDEVA) con su correspondiente criterio de aceptación mediante un contraste de hipótesis para comprobar la igualdad de las medias poblacionales de los tratamientos realizados para cada parámetro a determinar y a un intervalo de confianza del 95% ; el cual indicará, de manera objetiva, si el Sistema de Aire con el que cuenta la **PLANTA FARMACEUTICA**, opera dentro de especificaciones que cumplan con la calidad requerida de aire para interiores en la Industria Farmacéutica, obteniendo de ahí la **CALIFICACIÓN** del mismo.

El análisis se inicia con cada uno de los parámetros determinados en las áreas de producción y almacenaje de material de empaque y materia prima de la Planta Farmacéutica.

**TABLA X.  
INYECCION  
"VELOCIDAD DE AIRE "**

DATOS DEL ESTADIGRAFO DE CONTRASTE F DE FISHER (CALCULADA Y TEORICA) CON  $\alpha = 0.05$  Y EL CONTRASTE DE HIPOTESIS CORRESPONDIENTE A CADA AREA

AREA	Fcalc	g / Fteor	Ho	
			ACEPTADA	RECHAZADA
*TABLETAS	0 0297	1,8 5 32	SI	--
*LLENADO DE POLVOS	13 5111	1,8 5 32	--	SI
*CAPSULAS	0 2603	1,8 5 32	SI	--
*MEZCLADO	4 3090	1,8 5 32	SI	--
*GRANULACION/SECADO	24 0732	1,8 5 32	--	SI
*PASILLO CENTRAL	1 1137	2,12 3 89	SI	--
*ALMACEN DE ENVASES Y EMPAQUES	17 1924	1,8 5 32	--	SI
*ALMACEN DE MATERIA PRIMA	19 4379	3,16 3 24	--	SI
*FABRICACION Y ACONDICIONAMIENTO DE LIQUIDOS	2 3981	2,12 3 89	SI	--

Ho: Todas las  $\mu$  de la velocidad de aire de inyección son iguales.

Ha: No todas las  $\mu$  de la velocidad de aire de inyección son iguales.

**TABLA XI.**

**EXTRACCION  
"VELOCIDAD DE AIRE (m/s)"**

DATOS DEL ESTADIGRAFO DE CONTRASTE F DE FISHER (CALCULADA Y TEORICA) CON  $\alpha = 0.05$  Y EL CONTRASTE DE HIPOTESIS CORRESPONDIENTE A CADA AREA

AREA	Fcalc	g l / Fteor	Ho	
			ACEPTADA	RECHAZADA
*TABLETAS	5 1304	3,16 3 24	--	SI
*LLENADO DE POLVOS	27 6053	1,8 5 32	--	SI
*CAPSULAS	4 3125	3,16 3 24	--	SI
*MEZCLADO	73 9259	2,12 3 89	--	SI
*GRANULACION/SECADO	7 2244	3,16 3 24	--	SI
*MUESTREO DE MATERIAS PRIMAS	69 1135	1,8 5 32	--	SI
*ALMACEN DE MATERIAS PRIMAS	27 7656	1,8 5 32	--	SI
*FABRICACION Y ACONDICIONAMIENTO DE LIQUIDOS	560 358	1,8 5 32	--	SI

Ho: Todas las  $\mu$  de la velocidad de aire de extracción son iguales.

Ha: No todas las  $\mu$  de la velocidad de aire de extracción son iguales.

## 1. VELOCIDAD DE AIRE DE INYECCION - EXTRACCION.

a). Para la velocidad de aire de inyección, expresada en m/s, en las rejillas de inyección que es la velocidad con la que se introduce el aire previamente lavado y filtrado a las Áreas, los resultados obtenidos a partir de la comparación de rejillas de los módulos de Áreas comunes no resultan ser estadísticamente significativos en las Áreas correspondientes a:

\*Pasillo Tabletas con valores de 1.6778 a 1.7190 m/s,

\*Cápsulas 1 y Pasillo de Cápsulas con valores de 1.3142 a 1.4265 m/s,

\*Mezclado 1 y 2 con valores de 1.0490 a 1.4064 m/s,

\*Pasillo Central con valores de 0.5558 a 0.8533 m/s, y

\*Fabricación y Acondicionamiento de Líquidos con valores de 1.5040 a 2.6908 m/s pues las medias aritméticas obtenidas en cada uno de los tratamientos no difieren entre sí, por lo tanto la hipótesis nula ( $H_0$ ) planteada se cumple, lo cual indica que la rapidez con la que el aire inyectado ingresa a las áreas no varía. Sin embargo, se presentaron diferencias significativas en las áreas correspondientes a:

\*Llenado de Polvos 1 y 2 con valores de 0.9803 hasta 1.6250 m/s,

\*Pasillo de Granulación con valores de 1.3726 hasta 1.801 m/s,

\*Almacén de Materia Prima -Cuarentena y Aprobado- con valores de velocidad de aire con variación de 1.4267 a 3.2945 m/s.

\*Control en Proceso y Surtido de Materias Primas no se analizaron estadísticamente debido a la falta de comparación de las medias de los tratamientos, es decir, sólo existe una rejilla en cada Área.

b). Para la velocidad de aire de extracción en m/s, que es la velocidad con la que el aire es retirado de las Áreas, los resultados obtenidos a partir de las rejillas de extracción de los módulos de las Áreas comunes mostraron variabilidad significativa en las Áreas correspondientes a:

\*Tableteado 1,2, 3 y 4 con valores desde 0.1741 a 0.3970 m/s,

\*Llenado de Polvos 1 y 2 que varió de 0.5695 a 0.7743 m/s,

\*Cápsulas 1 y 2 y Mezclado de Cápsulas tuvo una variación de 0.2548 hasta 0.4611 m/s,

\*Mezclado 1 y 2 que varió de 0.1644 hasta 0.5468 m/s,

\*Granulación 1, 2 y Secado 1, 2 con variación de 0.2467 hasta 0.5481 m/s, \*Surtido de Materias Primas varió de 0.9827 hasta 2.9931 m/s,

\* Fabricación de Líquidos varió de 0.7482 a 2.0583 m/s, y:

\*Almacén de Materias Primas -Cuarentena y Aprobado- con una variación de 1.3617 hasta 2.0671 m/s; de lo cual se observa que las medias aritméticas obtenidas de los tratamientos son diferentes entre sí.

Las razones que pueden explicar la variación o desigualdad entre las medias de los tratamientos correspondientes a la velocidad de aire de inyección y extracción son:

\* El área transversal por la que es extraído el aire varía de rejilla a rejilla lo que provoca caídas de presión, lo cual se reflejó en los valores tan bajos obtenidos en la determinación de la presión diferencial.

\*\* Obstrucción del paso del aire por las rejillas debido a suciedad rezagada en los orificios de las mismas.

\*\*\* Diferencias entre las dimensiones de los ductos de extracción, lo que provoca que la cantidad de aire extraído sea menor o mayor en las áreas, pues la longitud de los ductos varía de una zona a otra siendo en algunas partes ancha y en otras angosta.

\*\*\*\*Reparto desigual del aire que es inyectado a las áreas, debido a que solamente se cuenta en algunas áreas con pocas rejillas de inyección que

abastecen a los módulos de las áreas de fabricación como por ejemplo en el área de Tableteado solo se cuenta con dos rejillas de inyección que abastecen a los cuatro módulos, además hay flujo libre del aire hacia las áreas y hacia el Pasillo Central, debido a la presencia de puertas que no siempre se encuentran cerradas lo que ocasiona fugas de aire, de ahí que sea diferente la velocidad de extracción en cada módulo, en promedio es de 0.4286 a 3.2945 m/s, observándose que las velocidades de aire mayores se dan en el Área de Surtido de Materias Primas, Fabricación y Acondicionamiento de Líquidos, esto es debido a que a que la UMA I abastece a estas últimas áreas y la UMA II a las primeras áreas; lo que demuestra que en cuanto a funcionamiento son diferentes y que son independientes entre sí.

**TABLA XII**  
**INYECCION**  
**"CAMBIOS DE AIRE POR HORA"**

DATOS DEL ESTADIGRAFO DE CONTRASTE F DE FISHER (CALCULADA Y TEORICA) CON  $\alpha = 0.05$  Y EL CONTRASTE DE HIPOTESIS CORRESPONDIENTE A CADA AREA

AREA	Fealc	r1 / Fteor	Ho	
			ACEPTADA	RECHAZADA
*TABLETAS	0 3504	1,8 5 32	SI	--
*LLENADO DE POLVOS	20 1549	1,8 5 32	--	SI
*CAPSULAS	39 0331	1,8 5 32	--	SI
*MEZCLADO	141 578	1,8 5 32	--	SI
*GRANULACION/SECADO	24 0289	5 32	--	SI
*PASILLO CENTRAL	1 6049	2,12 3 89	SI	--
*ALMACEN DE ENVASES Y EMPAQUES	18 4906	1,8 5 32	--	SI
*ALMACEN DE MATERIA PRIMA	25 3459	3,16 3 24	--	SI
*FABRICACION Y ACONDICIONAMIENTO DE LIQUIDOS	0 5709	2,12 3 89	SI	--

Ho: Todas las  $\mu$  de los cambios de aire por hora de inyección son iguales.  
 Ha: No todas las  $\mu$  de los cambios de aire por hora de inyección son iguales.



**TABLA XIII.**  
**EXTRACCION**  
**"CAMBIOS DE AIRE POR HORA"**

DATOS DEL ESTADIGRAFO DE CONTRASTE F DE FISHER (CALCULADA Y TEORICA) CON  $\alpha = 0.05$  Y EL CONTRASTE DE HIPOTESIS CORRESPONDIENTE A CADA AREA

AREA	F <sub>calc</sub>	g l / F <sub>teor.</sub>	H <sub>0</sub>	
			ACEPTADA	RECHAZADA
*TABLETAS	1.1453	3,16 3 24	SI	--
*LLENADO DE POLVOS	20.8562	1,8 5 32	--	SI
*CAPSULAS	6.7154	3,16 3 24	--	SI
*MEZCLADO	114.374	2,12 3 89	--	SI
*GRANULACION/SECADO	4.5815	3,16 3 24	--	SI
*MUESTREO DE MATERIAS PRIMAS	29.1956	1,8 5 32	--	SI
*ALMACEN DE MATERIAS PRIMAS	22.8406	1,8 5 32	--	SI
*FABRICACION Y ACONDICIONAMIENTO DE LIQUIDOS	7.0579	1,8 5 32	--	SI

H<sub>0</sub>: Todas las  $\mu$  de los cambios de aire por hora de extracción son iguales.

H<sub>a</sub>: No todas las  $\mu$  de los cambios de aire por hora de extracción son iguales.

## 2. ANALISIS DE RESULTADOS CORRESPONDIENTE A: CAMBIOS DE AIRE POR HORA DE INYECCION-EXTRACCION (c/h).

a). Los Cambios de Aire por hora en las rejillas de inyección, que son las veces que el aire que es introducido a las áreas y que ocupa todo el volumen del cuarto es renovado en su totalidad durante un lapso de tiempo de una hora.

Las Áreas de Tableteado, Fabricación y Acondicionamiento de Líquidos no demostraron variación significativa entre las medias aritméticas de los tratamientos, la razón que explica esto es que aunque la cantidad de aire que ingresa a cada módulo es diferente, los cambios de aire se ven influidos por el Área de las rejillas y por el volumen del cuarto.

Los valores obtenidos en el Área de Líquidos van desde 8.9766 hasta 10.1562 c/h; como se observa, la diferencia no es significativa estadísticamente.

Ahora bien, en el Área de Tableteado se obtienen cambios de aire por hora sumamente elevados lo que indica que se inyecta más aire en esta Área que en las demás, aunque esto demostrara ser benéfico, no es así, debido a que sobrepasa la cantidad de cambios de aire sugeridos para este tipo de Áreas por la ASHPAE (10 cambios de aire/h para producto farmacéutico seco, que son productos del Nivel 1 expuestos a el cuarto manteniendo las puertas cerradas).

No resulta ser así para los módulos del Área de:

\*Llenado de Polvos 1 y 2, con cambios de aire que van de 11.6799 hasta 21.0900 c/h,

\*Cápsulas 1 y Pasillo de Cápsulas desde 22.0440 hasta 68.6807 c/h,

\*Mezclado 1 y 2 desde 9.6363 hasta 31.5098 c/h,

\*Pasillo de Granulación desde 27.7263 hasta 36.3872 c/h,

\*Pasillo Central desde 1.5214 hasta 2.3158 c/h,

\*Almacén de Envases y Empaques con variación de 0.2604 a 5.8576 c/h y Almacén de Materia Prima con variación de 0.2085 a 2.7684 c/h.

Por lo tanto todo lo anterior puede ser explicado como sigue:

\* El Área de las rejillas y el volumen de las áreas son diferentes, por lo tanto se espera que aun cuando la velocidad con la que el aire es inyectado a las áreas es diferente se puedan obtener cambios de aire por hora similares, aunque la cantidad de aire renovado sea diferente para cada Área .

\*\* La presencia de filtros en la parte inferior de las puertas que comunican con áreas y/o Pasillo Central, no permiten mantener la presión que ejerce el aire en el Área, provocando fugas de aire de una Área a otra.

b) Los cambios de aire de extracción, son las veces que el aire que es inyectado a las áreas es retirado o extraído en su totalidad para ser

renovado nuevamente durante una hora. Los cambios de aire obtenidos en cada una de las Áreas de la planta, presentan una variación estadísticamente significativa, en el Área correspondiente a:

\*Tableteado se observan valores que van de 3.7822 a 5.7898 c/h,

\*Llenado de Polvos de 5.1837 a 6.6823 c/h,

\*Cápsulas y Mezclado de Cápsulas de 3.3475 a 10.1983 c/h,

\*Mezclado de 0.4847 a 5.1807 c/h,

\*Granulación y Secado de 5.5967 a 11.0590 c/h,

\*Surtido de Materias Primas varió de 4.8537 a 9.1495 c/h,

\*Fabricación de Líquidos 4.5730 a 5.1329 c/h, y

\*Almacén de Materia Prima -Cuarentena y Aprobado- fue de 0.5823 a 0.8771 c/h.

De lo anterior se observa que solamente las Áreas que cuentan con los cambios de aire sugeridos por la ASHRAE (31), son Cápsulas 1, Secado 1 y Surtido de Materias Primas esto, no considerando el ANDEVA realizado. Sin embargo, debido a la variación obtenida entre las medias de sus tratamientos, no cumple con lo sugerido por la ASHRAE (31). Lo anterior también se explica en el inciso a de este mismo apartado.

**TABLA XIV.**  
**COLECTOR DE POLVOS**  
**"VELOCIDAD DE AIRE (m/s)"**

DATOS DEL ESTADIGRAFO DE CONTRASTE F DE FISHER (CALCULADA Y TEORICA) CON  $\alpha = 0.05$  Y EL CONTRASTE DE HIPOTESIS CORRESPONDIENTE A CADA AREA

AREA	Fealc	Fteor	H0	
			ACEPTADA	RECHAZADA
*TABLETAS	27 8568	3,16 3 24	--	S1
*CAPSULAS	2 7004	2,12 3 89	S1	--
*GRANULACION/SECADO DE POLVOS	0 1697	1,8 5 32	S1	--

H0: Todas las  $\mu$  de la velocidad de aire del colector de polvos son iguales.

Ha: No todas las  $\mu$  de la velocidad de aire del colector de polvos son iguales.

**TABLA XV.**

**COLECTOR DE POLVOS  
"CAMBIOS DE AIRE POR HORA"**

DATOS DEL ESTADIGRAFO DE CONTRASTE F DE FISHER (CALCULADA Y TEORICA) CON  $\alpha = 0.05$  Y EL CONTRASTE DE HIPOTESIS CORRESPONDIENTE A CADA AREA

AREA	Fcalc	Fteor	Ho	
			ACEPTADA	RECHAZADA
*TABLETAS	18 6704	3 24	--	SI
*CAPSULAS	22 4158	3 89	--	SI
*GRANULACION/SECADO DE POLVOS	11 8462	5 32	--	SI

Ho: Todas las  $\mu$  de los cambios de aire por hora del colector de polvos son iguales.

Ha: No todas las  $\mu$  de los cambios de aire por hora del colector de polvos son iguales.

**3. ANALISIS DE RESULTADOS CORRESPONDIENTE A: SISTEMA COLECTOR DE POLVOS.**

a). Para la **velocidad de aire** (m/s) con la que es extraído el aire con partículas sólidas en suspensión resultó ser significativamente diferente para los módulos de las áreas comunes de:

\*Tabletas con valores de 0.9192 a 3.3198 m/s.

\*Los módulos de Cápsulas 1, 2 y Mezclado de Cápsulas no mostraron variabilidad estadísticamente significativa entre las medias aritméticas de sus

tratamientos, los valores obtenidos fueron los siguientes: de 3.4048 a 4.98 m/s.

\*De igual manera en los módulos de Granulación 1 y 2 los valores obtenidos fueron de 1.8504 a 1.9438 m/s.

En los módulos de Llenado de Polvos 1, 2; Mezclado 1, 2; y Secado 1, 2 no se realizó el estudio estadístico debido a que no se contó con valores para su comparación; por otro lado en las áreas correspondientes a Control en Proceso, Pasillo Central, Surtido de Materias Primas, Almacén de Material de Empaque y Envase, Almacén de Materia Prima y Fabricación de Líquidos no cuentan con Sistema Colectores de Polvos.

Las razones que pueden explicar las diferencias entre las medias obtenidas son:

\*La carga de partículas sólidas que se presentaban en el momento de la determinación no siempre era la misma, (no se determinó Cuenta de Partículas por no estar éste parámetro dentro del estudio).

\*\*Al propio sistema colector de polvos que operaba deficientemente, mostrándose en la baja e irregular capacidad de captación de las partículas sólidas en el aire, aumentando la densidad de éste, y por ende incrementando o disminuyendo la velocidad del mismo. Estas deficiencias en el sistema colector de polvos pudieron deberse a la saturación de los filtros encargados de retener todas las partículas sólidas en el exterior de las áreas ya que durante el tiempo que se llevaron a cabo las determinaciones de este parámetro sólo una vez se lavaron estos filtros (1 vez en 6 meses), provocando la recirculación de éstas

partículas en el aire, lo cual tendría como consecuencia caídas de presión en las áreas.

b). Con respecto a las medias aritméticas obtenidas a partir de los valores de cambios de aire por hora en los colectores de polvos en las Áreas mostraron ser significativamente diferentes al hacer el análisis estadístico. Los valores obtenidos para cada Área fueron los siguientes:

\*Tableteado, los valores variaron de 1.3326 a 4.1383 c/h,

\*Cápsulas de 2.6108 a 11.7887 c/h y

\*Granulación de 2.2186 a 3.4092 c/h.

Las áreas restantes de la planta no pudieron ser analizadas estadísticamente debido a la falta de valores para su comparación o en su defecto no contaban con el Sistema Colector de Polvos. Las razones que pueden explicar tal variación son:

\* La carga de partículas sólidas en el aire era alta, lo que provocó una velocidad de aire menor.

\*\* Al propio sistema colector de polvos ya que existían algunas irregularidades en su funcionamiento, pues mostraba inconsistencia en la velocidad y potencia de absorción del aire con carga baja o alta de partículas.

Los parámetros analizados del inciso 1 al 3, evidencian de manera directa el mal funcionamiento de sistema de aire con el que cuenta LA PLANTA FARMACEUTICA.



Los siguientes parámetros analizados (Temperatura, Humedad Relativa, Biocarga Cuantitativa Microbiana - bacterias y hongos -), solamente demostraron la calidad del aire que se introducía a la planta.

**TABLA XVI.**  
**TEMPERATURA "C**

DATOS DEL ESTADIGRAFO DE CONTRASTE F DE FISHER (CALCULADA Y TEORICA) CON  $\alpha = 0.05$  Y EL CONTRASTE DE HIPOTESIS CORRESPONDIENTE A CADA AREA

AREA	Fcalc	g1 / Fteor	Ho	
			ACEPTADA	RECHAZADA
*TABLETAS	15.2574	3.16 3.24	--	SI
*CAPSULAS	0.0039	2.12 3.89	SI	--
*MEZCLADO	2.6766	1.8 5.32	SI	--
*GRANULACION/SECADO DE POLVOS	4.3917	2.12 3.89	--	SI

Ho: Todas las  $\mu$  de la temperatura son iguales.

Ha: No todas las  $\mu$  de la temperatura son iguales.

**4. ANALISIS DE RESULTADOS CORRESPONDIENTE A: TEMPERATURA (grados centigrados).**

a). En lo relacionado a temperatura, las áreas susceptibles de ANDEVA fueron los módulos de Tableteado, Cápsulas, Mezclado y Granulación. Los valores obtenidos fueron los siguientes: de 21.4073 a 26.9417 C , de 22.0691 a 22.7518 C , de 23.9857 a

24.9780 C y de 23.7967 a 28.4984 C respectivamente.

Las Áreas de Llenado de Polvos, Control en Proceso, Pasillo Central, Surtido de Materias Primas, Fabricación de Líquidos, Almacén de Envases y Empaques y Almacén de Materia Primas aún cuando algunos de estos contaban con termohigrómetros, no se contó con valores para su estudio estadístico. Observándose así que todas las áreas eran diferentes entre sí, por lo tanto hubo una variación significativamente diferente en cada módulo de cada Área en particular. Las razones que pueden explicarlo son:

\* Los propios factores ambientales, principalmente los cambios de temperatura durante el día y la noche.

\*\* La generación de calor por la maquinaria utilizada en la manufactura del producto farmacéutico, ya que ejerce un efecto de calentamiento del aire, debido a la falta de un buen sistema de extracción lo que hace que se presente el fenómeno de recirculación del aire caliente y como no hay una renovación adecuada del aire en un intervalo corto de tiempo, la temperatura no se mantiene a un nivel adecuado y constante.

La temperatura es un factor que ejerce un efecto directo sobre la humedad del ambiente y así mismo en la humedad relativa que es la que se determina en las áreas de fabricación del laboratorio.

**TABLA XVII.**  
**HUMEDAD RELATIVA (%HR).**

DATOS DEL ESTADIGRAFO DE CONTRASTE F DE FISHER (CALCULADA Y TEORICA) CON  $\alpha = 0.05$  Y EL CONTRASTE DE HIPOTESIS CORRESPONDIENTE A CADA AREA

AREA	Fcalc	F teor	Ho	
			ACEPTADA	RECHAZADA
*TABLETAS	47.6607	3.16 3.24	--	SI
*CAPSULAS	5.7592	2.12 3.89	--	SI
*MEZCLADO	39.1438	1.8 5.32	--	SI
*GRANULACION/SECADO DE POLVOS	6.5224	2.12 3.89	--	SI

Ho: Todas las  $\mu$  del % de Humedad Relativa son iguales.  
Ha: No todas las  $\mu$  del % de Humedad Relativa son iguales.

**5. ANALISIS DE RESULTADOS CORRESPONDIENTE A: HUMEDAD RELATIVA (%).**

Con respecto a la Humedad Relativa expresada en por ciento (% HR), se obtuvo que el Area de Tableteado 3 presentó mayor humedad (70.364), siguiendo la de Tableteado 1 (52.6750), la de Tableteado 4 (47.7724) y por último la de Tableteado 2 la cual presentó una menor humedad (45.1484), como se observa en la Tabla 1. En Llenado de Polvos 1 y 2, Fabricación y Acondicionamiento de Líquidos y Almacén de Materia Prima aun cuando se contaba con termohigrómetros no se realizó el estudio estadístico debido a la falta de factor de comparación; en

Granulación 1, Secado 1 y 2 hubo una variación significativa. Lo anterior se puede explicar debido a:

- \* Factores ambientales, que afectan en general a todas las Áreas en estudio por lo que la humedad relativa se ve aumentada en diferente o igual proporción según la humedad ambiental del módulo que se esté analizando.

- \*\* El proceso de fabricación que se esté llevando a cabo durante la determinación de ésta, pues como ya se mencionó, cuando la maquinaria de un área de trabajo está funcionando hay generación de calor el cual se ve reflejado en un aumento de la temperatura y por lo tanto en un aumento de la humedad relativa en el área debido a un aumento de la presión de vapor. Sin embargo, no siempre sucedió así, ya que por ejemplo en el Área de Tabletas 3 presentó una humedad relativa mayor (70.3646 %) a una temperatura de (22.7202 °C) respecto a la de los otros módulos; que en contraste con Tabletas 2 presenta una humedad relativa de 26.9414% a una temperatura de 26.9414 °C. De igual manera sucedió en todas las Áreas de fabricación y almacenes del laboratorio. Todo lo anterior puede explicarse debido a que:

- \* Los instrumentos de medición (termohigrómetros) no estaban debidamente calibrados por personal autorizado, pues aunque eran nuevos en su uso nunca se obtuvo su certificado de calibración.

- \*\* Los instrumentos con los que se determinó la humedad relativa y la temperatura fueron diferentes, se utilizó un higrómetro de bulbo seco/húmedo con el uso de cartas psicrométricas y un termohigrómetro con lecturas de humedad relativa y temperatura directas.

**TABLA XVIII.**

**BIOCARGA CUANTITATIVA MICROBIANA (bcm)  
"BACTERIAS"**

DATOS DEL ESTADIGRAFO DE CONTRASTE F DE FISHER (CALCULADA Y TEORICA) CON  $\alpha = 0.05$  Y EL CONTRASTE DE HIPOTESIS CORRESPONDIENTE A CADA AREA

AREA	Fcalc	g 1 / Fteor	Ho	
			ACEPTADA	RECHAZADA
*TABLETAS	2 5000	1,8 5 32	SI	--
*CAPSULAS	0 0000	1,8 5 32	SI	--
*MEZCLADO	0 6250	1,8 5 32	SI	--
*PASILLO CENTRAL	0 1379	2,12 3 89	SI	--
*ALMACEN DE ENVASES Y EMPAQUES	0 6764	1,8 5 32	SI	--
*ALMACEN DE MATERIAS PRIMAS	0 8452	3,16 3 24	SI	--
*FABRICACION Y ACONDICIONAMIENTO DE LIQUIDOS	2 0000	2,12 3 89	SI	--

Ho: Todas las  $\mu$  de la Biocarga Cuantitativa Microbiana son iguales.

Ha: No todas las  $\mu$  de la Biocarga Cuantitativa Microbiana son iguales.

**TABLA XIX.**

**BIOCARGA CUANTITATIVA MICROBIANA (bcm)  
"HONGOS "**

DATOS DEL ESTADIGRAFO DE CONTRASTE F DE FISHER (CALCULADA Y TEORICA) CON  $\alpha = 0.05$  Y EL CONTRASTE DE HIPOTESIS CORRESPONDIENTE A CADA AREA

AREA	Fcalc	g l/ Fteor	Ho	
			ACEPTADA	RECHAZADA
*LLENADO DE POLVOS	0.4000	1,8 5.32	SI	--
*CAPSULAS	0.0037	1,8 5.32	SI	--
*MEZCLADO	10.5000	1,8 5.32	--	SI
*PASILLO CENTRAL	0.4545	2,12 3.89	SI	--
*ALMACEN DE ENVASES Y EMPAQUES	0.0306	1,8 5.32	SI	--
*ALMACEN DE MATERIAS PRIMAS	1.0078	3,16 3.24	SI	--
*FABRICACION Y ACONDICIONAMIENTO DE LIQUIDOS	4.0000	2,12 3.89	--	SI

Ho: Todas las u de la Biocarga Cuantitativa Microbiana son iguales.

Ha: No todas las u de la Biocarga Cuantitativa Microbiana son iguales.

## 6. ANALISIS DE RESULTADOS CORRESPONDIENTE A: BIOCARGA CUANTITATIVA MICROBIANA (bcm).

El siguiente parámetro a analizar fue la bcm que involucra a bacterias y hongos, el cual no presentó diferencia significativa entre las medias aritméticas de los tratamientos aplicados para bacterias y hongos en los módulos de Tableteado 1,2,3 y 4, Llenado de Polvos 1 y 2, Cápsulas 1 y Pasillo de Cápsulas, Granulación/Secado, Almacén de Envases y Empaques, Almacén de Materias Primas y Pasillo Central; excepto en el Área de Fabricación de Líquidos y Mezclado de Polvos 1 y 2 obteniéndose valores que provocaron diferencias significativas con respecto a hongos, pues en relación a bacterias no hubo diferencia significativa, lo que quiere decir que el aire que ingresa a la planta de fabricación es limpio, pues la cortina de agua que lava y enfría el aire funciona correctamente. Por otro lado en las áreas donde se presentó crecimiento bacteriano y fungico fue debido a el flujo de gente de afuera hacia adentro de las áreas de fabricación sin portar cuantes ni cubrebocas; lo cual se corrobora, ya que el área que presentó mayor carga microbiana fue el Almacén de Materias Primas por estar más en contacto con personal de flujo libre hacia el interior y exterior de los almacenes. Cabe mencionar que el tipo de microorganismos desarrollados son propios de la flora normal del ser humano (*S. epidermidis*, *Staphylococcus* sp) básicamente, y formas fúngicas propias del ambiente como hongos filamentosos y levaduriformes.

## 7. ANALISIS DE RESULTADOS CORRESPONDIENTE A: PRESION DIFERENCIAL (pulgadas de agua).

Con respecto a la Presión Diferencial al comparar las medias aritméticas obtenidas de los tratamientos se determinó demasiado baja en todas las áreas de fabricación, Control en Proceso y Almacenes de la Planta Farmaceutica y en algunos módulos como lo fueron Cápsulas 1, Mezclado 2, Control en Proceso, Surtido de Materias Primas, Almacén de Envases y Empaques y Almacén de Materia Prima "Cuarentena" no se determinaron diferencias de presión lo cual no permitió una comparación entre tratamientos evitando el análisis estadístico. Este parámetro se vió afectado para su evaluación por diversas causas:

- \* El mal diseño de las puertas que dividen a cada módulo de las áreas, pues poseen un sistema de ventilación tipo filtro en el centro de las mismas originando fugas de presión hacia el pasillo central.

- \*\* La falta de conocimiento y entrenamiento por parte del personal para evitar dejar las puertas abiertas durante las jornadas de trabajo, y así evitar las fugas de presiones de cada área con el propósito de prevenir contaminaciones cruzadas.

- \*\*\* En general a todo el Sistema de Aire de la Planta ya que la deficiente inyección y extracción del aire provoca caídas de presión en las áreas, reflejándose en las lecturas tan bajas que se



obtuvieron en cuanto a velocidades de aire y cambios de aire se refiere.

Cabe mencionar que el hecho de que el Sistema de Aire con el que cuenta la Planta Farmacéutica esté desprovisto totalmente de las características de calidad requeridas para su introducción al interior de la Planta Farmacéutica, y no es por el hecho de su mal funcionamiento sino porque dicho sistema no es apto para este tipo de industrias. Solamente cumple la función de CONFORT.

## IX. CONCLUSIONES

De acuerdo al análisis de resultados obtenidos de las pruebas ejecutadas al Sistema de Aire de la Planta Farmacéutica se concluye que:

1. Las Unidades Manejadoras de Aire con las que cuenta la Planta Farmacéutica no cumplen en gran parte con el diseño ideal requerido para la generación de aire con la calidad farmacéutica especificada para interiores de este tipo. Lo cual implica realizar una serie de ajustes esenciales para que opere dentro de especificaciones (ver punto XI. SUGERENCIAS).

2. Tomando en cuenta que desde el punto de vista de comparación de las instalaciones del sistema de ductos, ubicación de rejillas de inyección-extracción y colector de polvos, parámetros considerados para la Calificación llevada a cabo en cada área común de la Planta Farmacéutica (Velocidad de Aire, Cambios de Aire por hora y Presión Diferencial básicamente) con respecto a lo que es requerido por Secretaría de Salud (ver Referencia 28- punto 8 - apartado 8.3.6, 8.4, 8.4.1 al 8.4.4, 8.7.4 al 8.7.9 y punto 10- apartado 10.2.1 al 10.2.9) y con lo que cuenta la Planta Farmacéutica, existe una diferencia, pues cada una de las variables se ven influenciadas y/o afectadas por la inadecuada distribución de las mismas, por la falta

la falta de filtros terminales y por las fugas de presión (exfiltración) básicamente.

3. Los cambios vertiginosos en las especificaciones en cuanto al funcionamiento de los sistemas de aire, con calidad farmacéutica propicia que el sistema de aire calificado en el presente proyecto requiera de las modificaciones, adaptaciones y/o ajustes para lograr que el sistema opere de acuerdo a lo requerido en la actualidad por las instituciones oficiales.

4. Los resultados obtenidos permiten concluir que las modificaciones que requiere el sistema de aire con respecto a velocidad de aire y cambios de aire por hora son necesarios, pues aun cuando algunas Areas cuentan con valores dentro de especificaciones, los resultados no son homogéneos.

## X. SUGERENCIAS

1. Colocación de filtros terminales en cada rejilla de inyección que abastecen de aire a todas las Áreas de la Planta Farmacéutica.

2. Quitar el sistema de filtro que se tiene en las puertas que comunican a las Áreas entre sí y con el Pasillo Central.

3. Entrenamiento del personal para evitar dejar abiertas las puertas de las Áreas de trabajo. Esto genera casualmente fugas de aire y caídas de presión en gran medida.

4. Establecer que tipo de presión se requiere en cada Área, de una con respecto a otra (positiva o negativa). Lo cual conllevará a cumplir con el punto 2 y 3 para lograrlo.

5. Establecer los Cambios de Aire por hora que se necesitan para que el aire que ingrese a cada Área de trabajo se mantenga limpio y así evitar contaminaciones cruzadas de un Área a otra. Para esto se cuenta con información obtenida de un Laboratorio de nombre que sugiere 10 cambios de aire/h para el tipo de Áreas y de producto que se maneja en el Laboratorio Farmacéutico.

6. Para lograr el tipo de presión que se necesita en cada Área, se necesita adaptar una serie de compuertas a lo largo del sistema de ductos de todo el sistema de inyección y extracción. De este punto no se cuenta con información, pues el laboratorio es quien lo adecúa de acuerdo a la distribución y al tipo de

áreas que tiene en su planta. Se espera que con el cumplimiento de los puntos anteriores se inicie el estudio de que tipo de presión conviene a cada área de interés.

7. Con lo que respecta a Humedad y Temperatura; como se sabe no son factores que dependan directamente de decidir que valor se desea, pero si del control estricto de estos (de acuerdo al producto que se fabrique, es decir, a sus necesidades). Se sugiere se calibren los instrumentos de medición y se lleve un control más estricto para todas las áreas en general.

8. En cuanto a Control Microbiológico no se requiere de ninguna modificación a su método.

## XI. BIBLIOGRAFIA

1. Román, F.; INNOVACION Y DESARROLLO FARMACEUTICO; Asociación Farmacéutica Mexicana A. C.; México, (20, 22 y 73), 1990.
2. Remington, G.; FARMACIA; 17 edición. Edit. Médica Panamericana; Argentina (70), 1987.
3. Castañeda, L.; LA CALIDAD LA HACEMOS TODOS; Edit. Poder; Mexico (27-34), 1995.
4. Juran, J.; MANUAL DE CONTROL DE LA CALIDAD; 2a. Ed.; Edit. Reverté Colombiana; Colombia (5-25), 1992.
5. Putteman P.; PROCESS VALIDATION OF NON STERILE PRODUCT FORMS; **Revista Mexicana de las Ciencias Farmacéuticas**; 20 (6), 18-21, 1990.
6. Loftus, B.; Nash, R.; PHARMACEUTICAL PROCESS VALIDATION (Drugs and the Pharmaceutical Sciences); **Vol. 23**; Edit. Marcel Dekker Inc.; USA, (267-277), 1984.
7. Berry, I.; Nash, R.; PHARMACEUTICAL PROCESS VALIDATION (Drug and the Pharmaceutical Sciences); **Vol. 57**; 2a. ed.; Edit. Marcel Dekker Inc. ; USA, 1993.
8. Carleton F.; VALIDATION OF ASEPTIC PHARMACEUTICAL PROCESS; Marcel Dekker; USA (1-16, 125-162) 1986.
9. Román, G. F. D.; VALIDACION DE PROCESOS PARA PRODUCTOS FARMACEUTICOS NO ESTERILES (Revisión y Guía General); **Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas**; 18 (3), 2-12, 1987.
10. UNIDADES MANEJADORAS DE AIRE; **Pharma News**; 3, (9), 17-18, 1992.
11. UNIDADES MANEJADORAS DE AIRE VECCO; **Pharma News**; 3, (10), 31-32, 1992.

11. UNIDADES MANEJADORAS DE AIRE VECCO; **Pharma News;** 3, (10), 31-32, 1992.
12. Wadden R.; Scheff, P.; CONTAMINACION DEL AIRE EN INTERIORES; Edit. Limusa; México (56, 67, 169, 179, 182, 186-187), 1987.
13. Hernández G.; FUNDAMENTOS DE AIRE ACONDICIONADO Y REFRIGERACION; Edit. Limusa; México, (157, 164, 359-387), 1991.
14. Work, K.; Warner F.; CONTAMINACION DEL AIRE ORIGEN Y CONTROL; Edit. Limusa; México (77-79), 1992.
15. Coufiel, B.; VALIDACION DE PROCESOS FARMACEUTICOS; Asociación Farmaceutica Mexicana; México, (54-59), 1982.
16. Ylla C.; VALIDACION DE PROCESOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA. PONENCIA EN EL XII CONGRESO DE CIENCIAS FARMACEUTICAS.
17. Ralston, A.; PLANNING FOR COMMISSIONING AND VALIDATION OF PHARMACEUTICAL BUILDING SYSTEMS; **Pharmaceutical Engineering;** 6, (4), 25-27, 1988.
18. LA GARANTIA DE CALIDAD Y LOS PROYECTOS DE INSTALACIONES FARMACEUTICAS; **Pharma News;** 3, (3), 32-33, 1992.
19. LA GARANTIA DE LA CALIDAD EN LOS PROYECTOS DE INSTALACIONES FARMACEUTICAS; **Pharma News;** 3, (4), 26, 1992.
20. METODOLOGIA EMPLEADA EN LA CONSTRUCCION DE INSTALACIONES PARA PROCESOS FARMACEUTICOS; **Pharma News;** 3, (5), 31-34, 1992.

21. REVISION DE LA METODOLOGIA PARA LA CONSTRUCCION DE INSTALACIONES EMPLEADAS EN PROCESOS FARMACEUTICOS; **Pharma News**; 3, (6), 17-19, 1992.
22. CONTROL DE LA CONTAMINACION AMBIENTAL EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA; **Pharma News**; 2, (6), 31-32, 1991.
23. CONTROL DE LA CONTAMINACION AMBIENTAL EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA; **Pharma News**; 2, (7), 45-47, 1991.
24. EVOLUCION DEL CONTROL AMBIENTAL EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA; **Pharma News**; 3, (2), 35-36, 1992.
25. Bassel, W.; PRELIMINARY CHEMICAL ENGINEERING PLANT DESIGN; Edit. Elsevier; USA, (207-210), 1980.
26. CRITERIOS PARA LA SELECCION DE UNA UNIDAD MANEJADORA DE AIRE; **Pharma News**; 3, (12), 1992.
27. Cattaneo, P.; PLANT VALIDATION ACCEPTANCE CRITERIO; **Pharmaceutical Engineering**; 8, (4), 9-11, 1988.
28. Diario Oficial de la Federación., PROYECTO de Norma Oficial Mexicana. NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria-farmacéutica., Secretaría de Salud; Viernes 24 de Noviembre de 1995.
29. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 5ta. Edición., Secretaría de Salud; México 1988, pág. 201.
30. Marques de G. M. J., PROBABILIDAD Y ESTADISTICA; Edit. McGRAW-HILL, México 1990, págs. 361-373.
31. Corcino, J.; MEMORIAS DEL CURSO DE SISTEMAS DE AIRE EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA; Asociación Farmacéutica Mexicana; México, 1997; págs. 2-20 .