



300627
UNIVERSIDAD LA SALLE^{2^o 2^o}

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS
INCORPORADA A LA UNAM

"ELEMENTOS A EVALUAR EN EL
SISTEMA DE AIRE EMPLEADO EN LA
MANUFACTURA DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS ESTERILES"

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
LILIANA HERNANDEZ RODRIGUEZ

DIRECTOR DE TESIS: Q.F.B. MA. LETICIA LINARES ESTUDILLO

MEXICO D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

27 2395



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.

DEDICATORIAS

A mis padres:

Quienes me han otorgado su apoyo y brindado su cariño en todo momento. Pocas son las veces que he tenido la oportunidad de expresarles lo mucho que los quiero, y que mejor oportunidad que en este trabajo donde termino un ciclo importante de mi vida.

Quiero expresarles lo orgullosa que me siento de tener unos padres como ustedes que me han dejado como herencia invaluable: amor, comprensión, ejemplo, apoyo y educación.

¡GRACIAS!

A mis hermanas, Adriana y Amabel:

Que les puedo decir, gracias por sus peleas, compañía, apoyo, regaños, cariño, en fin, por todo,

¡GRACIAS!

A mi amigo y esposo, Beto:

Amor, se puede decir que tu estudiaste conmigo, y que este trabajo te lo debo también a ti, porque siempre me estuviste molestando. Gracias por todo tu amor y apoyo,

¡TE AMO!

A todos mis maestros y amigos, que no menciono para no olvidarme de nadie .

INDICE

	PAGINA
OBJETIVOS	1
INTRODUCCION	2
CAPITULO I. GENERALIDADES	
CONCEPTOS GENERALES	3
PRODUCTOS ESTERILES	3
SISTEMA DE AIRE	4
CUARTOS LIMPIOS	7
CLASES DE CUARTOS LIMPIOS	13
SISTEMAS TIPICOS DE CUARTOS LIMPIOS	15
REQUISITOS DE CONSTRUCCION	22
REQUISITOS DE OPERACION DEL AREA ESTERIL	28
CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS AREAS DE LOS PROCESOS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS ESTERILES	32
DEFINICIONES DE LAS AREAS DE PROCESO ASEPTICO	34
CAPITULO II. SISTEMA DE AIRE	
UMA	37
TIPOS DE FILTROS	42
CAPITULO III. ELEMENTOS A EVALUAR DEL SISTEMA DE AIRE.	
VELOCIDAD Y UNIFORMIDAD DE FLUJO	48
PERFIL DEL FLUJO DE AIRE	53
TEMPERATURA Y HUMEDAD	56
INTEGRIDAD DE FILTROS HEPA	57
PRESION DIFERENCIAL	62
CONTEO DE PARTICULAS	64
MONITOREO MICROBIOLOGICO	69
CONCLUSIONES	76
BIBLIOGRAFIA	78

OBJETIVOS.

1. Mencionar y explicar las clases de cuartos limpios empleados en la industria farmacéutica.
2. Mencionar y explicar los elementos que componen el sistema de aire empleado en la manufactura de productos farmacéuticos estériles.
3. Describir los tipos de filtros empleados.
4. Indicar los elementos a evaluar en el sistema de aire empleado en la manufactura de productos farmacéuticos estériles.

INTRODUCCION.

El área aséptica es parte integral del bloque para la preparación de productos estériles y puede definirse como una zona delimitada por paredes, techo, piso y accesorios en la cual se tiene un estricto control sobre la cantidad de material particulado (microbiológico o no) presente, así como las condiciones de temperatura, humedad relativa y sobrepresión requeridas para los procesos que se llevan a cabo en el área (2).

El aire juega un papel importante en este tipo de áreas, esta importancia, recae en el hecho, de que éste es considerado como un vector o acarreador de contaminación. Por lo mismo, un mal funcionamiento del sistema de aire, tendría un efecto sobre toda la calidad del producto, ya que debe considerarse que existe una interacción entre el sistema de aire y el producto, la cual va a variar en relación al proceso de fabricación en el cual se encuentre el mismo, y es evidente que el efecto de la calidad del aire sobre el producto va a ser diferente, Así, que es necesario llevar a cabo un monitoreo continuo, de los diferentes elementos que lo caracterizan, como son, la velocidad y perfil de flujo del aire, conteo de partículas, etc. (1)

Cabe mencionar, que el sistema de aire empleado, dependerá del proceso de fabricación del producto, siendo más estricto en el área de llenado.

De acuerdo a lo anterior ha surgido la necesidad de mejorar la calidad y el funcionamiento de los sistemas de control ambiental empleados en la manufactura de productos farmacéuticos estériles (1).

CAPITULO I. GENERALIDADES

CONCEPTOS GENERALES

PRODUCTOS ESTERILES.

Los productos estériles son formas farmacéuticas de agentes terapéuticos que se encuentran libres de microorganismos viables. Estos incluyen preparaciones parenterales, oftálmicas e irrigadoras. Los productos parenterales son únicos entre las formas farmacéuticas porque son inyectados a través de la piel o membranas mucosas a las partes internas del cuerpo. Estos productos al traspasar la piel y las membranas mucosas, que son la primera línea de defensa del cuerpo humano, deben encontrarse libres de contaminación microbiana y de componentes tóxicos, así como también, tener un alto grado de pureza. Todos los procesos y componentes involucrados en la preparación de estos productos deben ser seleccionados y diseñados para eliminar lo más eficientemente posible, la contaminación de origen físico, químico o microbiológico.

El área aséptica es una parte integral del bloque durante la preparación de productos estériles y puede definirse como una zona delimitada por paredes, techo, piso y accesorios en la cual se tiene un estricto control sobre la cantidad de material particulado (sea éste microbiológico o no), presente en ella, así como también de las condiciones de temperatura, humedad relativa, sobrepresión, requeridas para los procesos que se llevan a cabo en ésta.

En forma restringida, el bloque se define como el conjunto de zonas de una planta farmacéutica destinado a la preparación y envase de medicamentos que deben suministrarse al paciente en forma estéril y que no pueden ser esterilizados en sus envases primarios.

El centro del bloque está constituido por el cuarto limpio en donde se efectúan el envase y el cerrado de los medicamentos a procesar, o bien operaciones como el mezclado, la liofilización u otras. Las zonas de preparación y esterilización del medicamento a procesar y las zonas de lavado y esterilización de los envases primarios (2).

SISTEMA DE AIRE.

El término "fluido" se refiere a cualquier sustancia que puede fluir y se emplea tanto para gases como para líquidos. En física, el estudio de los fluidos se divide en dos ramas:

- Estática de fluidos: Estudio de los fluidos en reposo en condiciones de equilibrio.
- Dinámica de fluidos: Estudio de los fluidos en movimiento.

De acuerdo a lo anterior, el aire es un fluido y para los fines de este trabajo, se considerarán sus características en movimiento ("Elementos a evaluar en el sistema de aire empleado en la manufactura de productos farmacéuticos estériles").

La trayectoria de una partícula individual en un fluido en movimiento se denomina **línea de flujo**. Si el patrón completo de flujo no cambia con el tiempo, el flujo es llamado **flujo constante**. En un flujo constante, cada elemento que pasa a través de un determinado punto, sigue la misma línea de flujo. En este caso, el "mapa" de las velocidades del fluido en diversos puntos en el espacio permanece constante, aunque la velocidad de una partícula en específico puede cambiar tanto en magnitud como en dirección durante su movimiento. Una **corriente natural (streamline)** es una curva cuya tangente en cualquier punto se encuentra en la dirección de la velocidad del fluido en ese punto.

Cuando el patrón de flujo cambia con el tiempo, las corrientes naturales no coinciden con las líneas de flujo.

Se pueden considerar situaciones de flujo constante, cuando las líneas de flujo y las corrientes naturales son idénticas.

Cuando las capas del fluido se deslizan suavemente unas sobre otras, se dice que el flujo es **laminar**; sin embargo, cuando los rangos de flujo son elevados o cuando una superficie causa cambios abruptos en la velocidad, el flujo se transforma en irregular y caótico, y se denomina flujo **turbulento** (4).

El aire juega un papel importante en las áreas asépticas, esta importancia recae en el hecho de que éste es considerado como un vector o acarreador de contaminación. Por lo mismo, un mal funcionamiento del sistema de aire, tendría un efecto sobre la calidad del producto, ya que debe considerarse que existe una interacción entre el sistema de aire y el producto, la cual va a variar en relación con el proceso de fabricación en el cual se encuentre el mismo, y es evidente que el efecto de la calidad del aire sobre el producto va a ser diferente. Por lo que es necesario llevar a cabo un monitoreo continuo, de los diferentes elementos que lo caracterizan, como son: la velocidad y perfil de flujo del aire, conteo de partículas, etc.

El control del ambiente dentro de un área aséptica o área limpia, es el criterio de diseño más importante. Estando determinado por : 1) el sistema de filtración del aire para reducir o eliminar contaminantes particulados; 2) mantener altas presiones de aire (presiones positivas) dentro de las áreas críticas para minimizar la infiltración de contaminantes generados en el aire, provenientes del aire externo; 3) proveer superficies suaves, de fácil limpieza sobre el equipo, pisos, paredes, y techos para minimizar la acumulación de partículas y microorganismos; y 4) proveer controles de humedad y temperatura apropiados para el producto que está siendo fabricado (5).

Actualmente las instalaciones de producción aséptica contienen una serie de regiones o zonas de diferentes grados de limpieza, diseñadas para crear barreras al ingreso de contaminación entre ambientes externos no controlados y áreas donde los productos estériles están siendo manejados.

CUARTOS LIMPIOS (CLEANROOMS)

1. DEFINICIONES:

A. Zona limpia (Clean zone): Espacio definido en el cual la concentración de partículas generadas en el aire es controlada para cumplir con la clase de limpieza de partículas generadas en el aire especificada.

B. Cuarto limpio (Cleanroom): Cuarto en el cual la concentración de partículas generadas en el aire es controlada y el cual contiene una o más zonas limpias.

C. Cuarto limpio tal como se construyó (As-built cleanroom): Cuarto limpio que está terminado y listo para la operación, con todos los servicios conectados y funcionando, pero sin equipo o personal operando en la instalación.

D. Cuarto limpio sin operación (At-rest Cleanroom): Cuarto limpio que está terminado, con todos los servicios funcionando y con equipo instalado y operable u operando, como se especifica, pero sin personal operando en la instalación.

E. Cuarto limpio operacional (Operational cleanroom): Cuarto limpio en operación normal, con todos los servicios funcionando y con equipo y personal, si aplica, presente y llevando a cabo sus funciones normales de trabajo en la instalación.

F. Clase de limpieza de partículas generadas por aire. El nivel de limpieza especificado por el número máximo permisible de partículas por metro cúbico de aire o por pie cúbico de aire, mostrado en la tabla I, y determinado por el método estadístico que aparece en la sección 5.4 de la FED- STD-209E. El nombre de la clase en el Sistema Internacional de unidades (SI) es tomado del logaritmo base 10 del número máximo permisible de partículas, 0.5 micras y mayores por metro cúbico. El nombre de la clase en unidades inglesas (U.S.) es tomado del

número máximo permisible de partículas, de 0.5 micras y mayores por pie cúbico.

TABLA I. CLASES DE CUARTOS LIMPIOS

Nombre de la clase **	Límites de clases *										
	0.1 micras		0.2 micras		0.3 micras		0.5 micras		5 micras		
	Unidades de volumen	(ft ³)									
SI	INGLES ***	(m ³)	(ft ³)	(m ³)	(ft ³)						
M 1		350	9.91	75.7	2.14	30.9	0.875	10.0	0.283	-	-
M 1.5	1	1240	35.0	265	7.50	106	3.00	35.3	1.00	-	-
M 2		3500	99.1	757	21.4	309	8.75	100	2.83	-	-
M 2.5	10	12400	350	650	75.0	1060	30.0	353	10.0	-	-
M 3		35000	991	7570	214	3090	87.5	1000	28.3	-	-
M 3.5	100	-	-	26300	750	10600	300	3530	100	-	-
M 4		-	-	75700	2140	30900	875	10000	283	-	-
M 4.5	1000	-	-	-	-	-	-	35300	1000	247	7.00
M 5		-	-	-	-	-	-	100000	2830	618	17.5
M 5.5	10000	-	-	-	-	-	-	353000	10000	2470	70.0
M 6		-	-	-	-	-	-	1000000	28300	6180	175
M 6.5	100000	-	-	-	-	-	-	3530000	100000	24700	700
M 7		-	-	-	-	-	-	10000000	283000	61800	1750

* Los límites de la clase mostrados están definidos únicamente para propósitos de clasificación, y no necesariamente representan la distribución de tamaño que deberá encontrarse en cualquier situación particular.

** Los límites de concentración para clases intermedias pueden ser calculadas,

aproximadamente, a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{partículas/m}^3 = 10^M (0.5/d)^{2.2}$$

Donde M es la designación numérica de la clase basado en las unidades SI, y d es el tamaño de partícula en micrómetros, o

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

Donde: N_c, es la designación numérica de la clase basada en las unidades inglesas, y d, es el tamaño de partícula en micrómetros.

*** Para nombrar y describir las clases, los nombres y unidades del SI son preferidas; sin embargo, las unidades inglesas pueden ser utilizadas.

La nomenclatura empleada para determinar las concentraciones de partículas generadas en el aire es la siguiente:

Las clases deberán ser expresadas usando el formato "Clase X (a Y micras)", en donde:

X representa la designación numérica de la clase de limpieza descrita anteriormente.

Y representa el tamaño de partícula o tamaños a los cuales corresponden los límites especificados en la concentración de la partícula (clase)

Por ejemplo:

"Clase M 2.5 (a 0.3 micras y 0.5 micras)" describe aire con no más que 1060 partículas/m³ de un tamaño de 0.3 micras y mayores, y no más de 353 partículas/m³ de un tamaño de 0.5 micras y mayores.

"Clase 100 (a 0.5 micras)" describe aire con no más que 100 partículas/ft³ de un tamaño de 0.5 micras y mayores (19).

CLASIFICACION DE CUARTOS LIMPIOS DE ACUERDO A LA BRITISH STANDARD

5295: 1989.

El estándar británico (British Standard) está dividido en 5 partes, las cuales son:

Parte 0: Introducción General, términos y definición de Cuartos Limpios y equipos de aire limpio. (4 hojas).

Parte 1: Especificación para Cuartos limpios y equipos de aire limpio (14 páginas).

Parte 2: Método para determinar el diseño, construcción y funciones de los Cuartos Limpios y equipos de aire limpio (14 páginas).

Parte 3: Guia de procedimientos operacionales y disciplinas aplicables a los Cuartos limpios y equipos de aire limpio (6 páginas).

Parte 4: Especificación para monitoreo de Cuartos limpios y equipos de aire limpio para demostrar que siguen cumpliendo con la BS 5295 (10 páginas).

La parte I de este estándar contiene 10 clases de limpieza ambiental. Todas las clases tienen un conteo de partícula específico de al menos 2 rangos de tamaño de partícula para proporcionar una confianza adecuada dentro del rango de tamaño de partícula relevante de cada clase. En la siguiente tabla se muestra la clasificación de cuartos limpios de acuerdo al estándar BS 5295:

Clases de limpieza ambiental	Número máximo permitido de partículas por metro cúbico (igual a, o mayor que, el tamaño establecido)					Área máxima de piso	Diferencia de presión mínima *	
	0.3 µm	0.5 µm	5 µm	10 µm	.25 µm		Por posición de muestreo para cuartos limpios (m2)	Entre las áreas clasificadas y áreas no clasificadas (Pa)
C	100	35	0	NS	NS	10	15	10
D	1000	350	0	NS	NS	10	15	10
E	10000	3500	0	NS	NS	10	15	10
F	NS	3500	0	NS	NS	25	15	10
G	100000	35000	200	0	NS	25	15	10
H	NS	35000	200	0	NS	25	15	10
J	NS	350000	2000	450	0	25	15	10
K	NS	3500000	20000	4500	500	50	15	10
L	NS	NS	200000	45000	5000	50	10	10
M	NS	NS	NS	450000	50000	50	10	NA

CUARTOS LIMPIOS

Una definición de Cuarto Limpio, generalmente aceptada en la industria farmacéutica es: Área cerrada y especialmente construida, controlada ambientalmente en relación a las partículas generadas en el aire, temperatura, humedad, patrones de flujo de aire, movimiento del aire e iluminación. Con el propósito de lograr todas las condiciones mencionadas, se han desarrollado sistemas ambientales para controlar dichos parámetros. El control de partículas generadas en el aire requiere de filtración especial, mientras que los requisitos de temperatura y humedad son logrados con humidificadores, serpentines de calentamiento, serpentines de enfriamiento, y sistemas integrados para controlar eficientemente estos elementos (17).

CUARTO LIMPIO: DISEÑO Y OPERACIÓN.

Existen 2 tipos básicos de cuartos limpios, tomando en cuenta su diseño y operación: el de *flujo unidireccional* y el de *flujo multidireccional* (17).

CUARTOS LIMPIOS DE FLUJO UNIDIRECCIONAL.

Existen 2 conceptos de diseño básicos para recirculación de aire filtrado por filtros HEPA en un cuarto limpio de flujo unidireccional.

Probablemente el más usado es el de plenum presurizado ilustrado en la figura 1-1. Este es seguido por el que tiene un ducto de manera individual para cada filtro HEPA ilustrado en la figura 1-2.

Ambos sistemas recaen sobre un sistema central de recirculación con sistemas HVAC (calentamiento, ventilación, aire acondicionado) asociados.

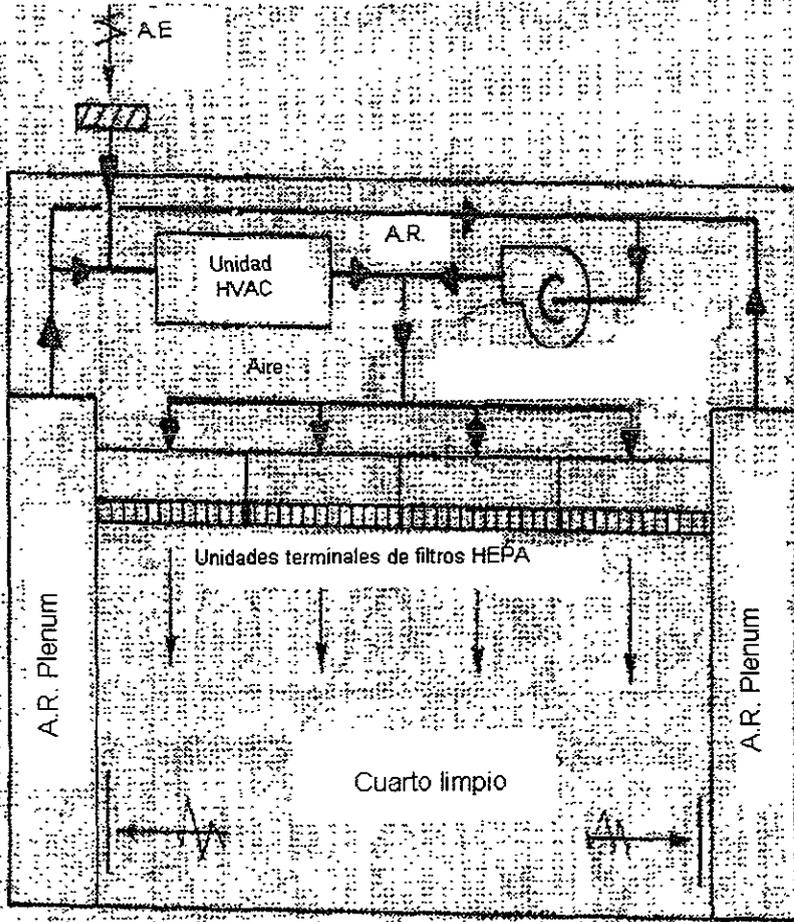


FIGURA 1-1 PLENUM PRESURIZADO

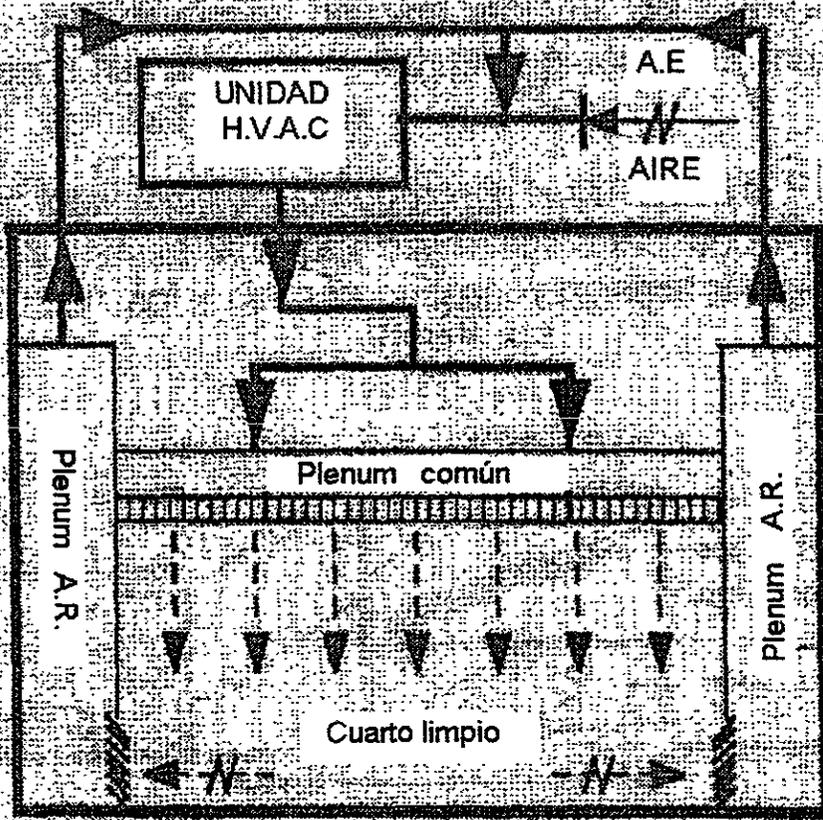


FIGURA 1-2 DUCTO INDIVIDUAL

El cuarto limpio con flujo unidireccional horizontal (Figura 1-3) es limitado, pero con una aplicación efectiva. Es el cuarto limpio unidireccional más económico. Si el proceso u operación de fabricación del producto es realizado bajo un patrón de flujo de aire "razonablemente limpio" o "de un grado de limpieza menor", este tipo de cuarto es el adecuado. Obviamente, el aire más limpio fluye de la cara del filtro HEPA, contaminándose progresivamente contaminado al pasar a través del cuarto hasta llegar a la toma de aire de retorno (17).

CUARTOS LIMPIOS DE FLUJO MULTIDIRECCIONAL.

Este tipo de cuarto limpio se basa en el concepto de disminuir el nivel de contaminación de las partículas generadas por el aire y llevarlo a niveles aceptables mediante una circulación constante del aire filtrado a través de filtros HEPA dentro del cuarto.

Lo anterior puede lograrse introduciendo uniformemente el aire filtrado al cuarto, o introduciéndolo en zonas concentradas: lo que permite obtener niveles de limpieza superiores a la clase 10 000 en áreas donde se requiera.

CLASES DE CUARTOS LIMPIOS.

Los cuartos limpios usados en hospitales, en la manufactura de semiconductores y productos farmacéuticos y biociencia, son clasificados de acuerdo a los niveles de limpieza el aire descritos anteriormente (FED-STD-209E). La clase de cuartos limpios se determina en términos de un tamaño de partícula de 0.5 micras y con el sistema de unidades inglés.

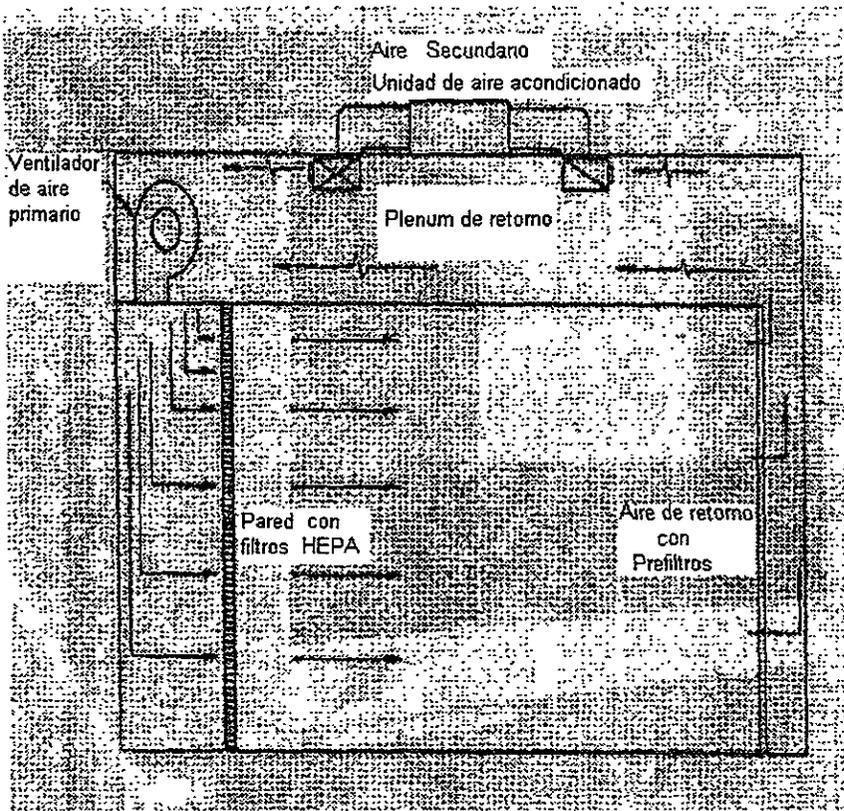


FIGURA 1-3 FLUJO UNIDIRECCIONAL HORIZONTAL

SISTEMAS TÍPICOS DE CUARTOS LIMPIOS.

CUARTOS LIMPIOS CLASE 10.

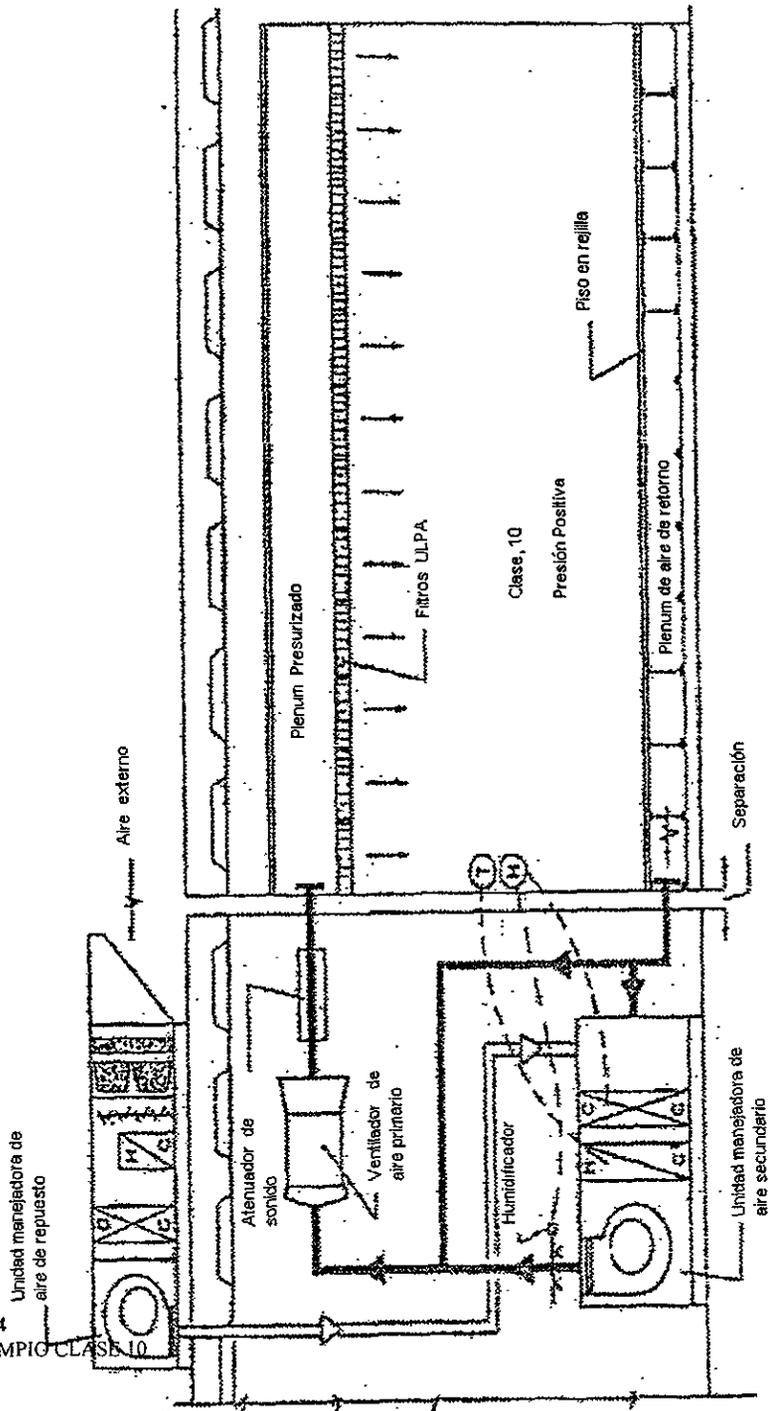
Clase 10 (0.5 micras): Aire con no más de 10 partículas/ft³ con un tamaño de 0.5 micras y mayores.

El sistema mostrado en la figura 1-4, es un ejemplo de un cuarto limpio clase 10, requerido para la fabricación de circuitos VLSI (Very Large Scale Integrated) y circuitos VHSI (Very High Speed Integrated). Este ambiente tiene cuentas de partículas menores que las que presentan los cuartos limpios clase 100 con tamaños de partícula menores a 0.5 micras. El aire primario es suministrado a través un complejo presurizado y filtrado a través de filtros ULPA (Ultra Low Penetration Air, "Penetración de Aire Ultra-Baja"). El piso con rejillas proporciona el flujo de aire laminar dentro del área del cuarto limpio.

El aire primario es suministrado al plenum presurizado por un ventilador controlable de flujo axial inclinado y provisto de un atenuador de sonido. El volúmen de aire primario (540 cambios de aire por hora para un cuarto limpio de 10 pies de altura ó 3 m, y una velocidad de aire de 90 pies por minuto ó 0.45 m/s a través del filtro ULPA requiere del uso de ventiladores axiales tipo "pala", los cuales pueden tener eficiencias excedentes al 80 %.

El aire secundario es suministrado por una unidad manejadora de aire, que consiste de: 1) caja mezcladora, 2) sección de serpentines de enfriamiento y de calentamiento y 3) sección de ventiladores de tipo centrífugo. Los serpentines de enfriamiento sirven tanto para enfriar como para deshumidificar, y los serpentines de calentamiento sirven tanto para calentar como para recalentar el aire.

FIGURA I-4
CUARTO LIMPIO CLASE 10



El aire externo requerido para la presurización del cuarto, y del aire de repuesto para la extracción del equipo en proceso, es suministrado por una unidad manejadora de aire de repuesto.

La unidad manejadora de aire de repuesto consiste en una entrada de aire externo, de una sección de filtros tipo bolsa de 95 %, de una sección de serpentines y de una sección de ventiladores.

La temperatura del cuarto limpio es mantenida por un serpentín de enfriamiento en la unidad manejadora de aire secundario. Si la humedad relativa del cuarto se incrementa por arriba del punto establecido, el serpentín de enfriamiento provee mayor deshumidificación, y al mismo tiempo, el serpentín de calentamiento estará en la función de recalentamiento para mantener la temperatura especificada. Cuando la humedad relativa disminuye por debajo del punto establecido, un humidificador instalado en la unidad manejadora de aire secundario proveerá la humedad necesaria.

La presurización del cuarto es provista por la unidad manejadora de aire de reemplazo. Un sensor de presión estática instalado en el cuarto, determinará la velocidad del ventilador para mantener la presión positiva requerida.

El sistema HVAC deberá estar aislado del cuarto mediante una separación en la unión de las paredes para reducir al máximo las vibraciones, las cuales podrían ser críticas para el funcionamiento del equipo durante el proceso (7).

CUARTOS LIMPIOS CLASE 100.

Clase 100 (0.5 micras): Aire con no más de 100 partículas/ft³ y de un tamaño de 0.5 micras ó mayores.

El sistema mostrado en la figura 1-5 es un ejemplo de un Cuarto Limpio clase 100. El aire

primario es suministrado por una unidad manejadora de aire primario y distribuido a través de ductos de presión media. El aire primario es suministrado al cuarto por filtros HEPA con ductos individuales.

El techo esta cubierto totalmente con filtros terminales HEPA instalados en un sistema de rejillas en T.

La unidad manejadora de aire primario consiste en una caja mezcladora, de una sección de filtros con prefiltros, y de una sección de ventilador teniendo un ventilador de flujo axial internamente aislado, con un atenuador de sonido integrado.

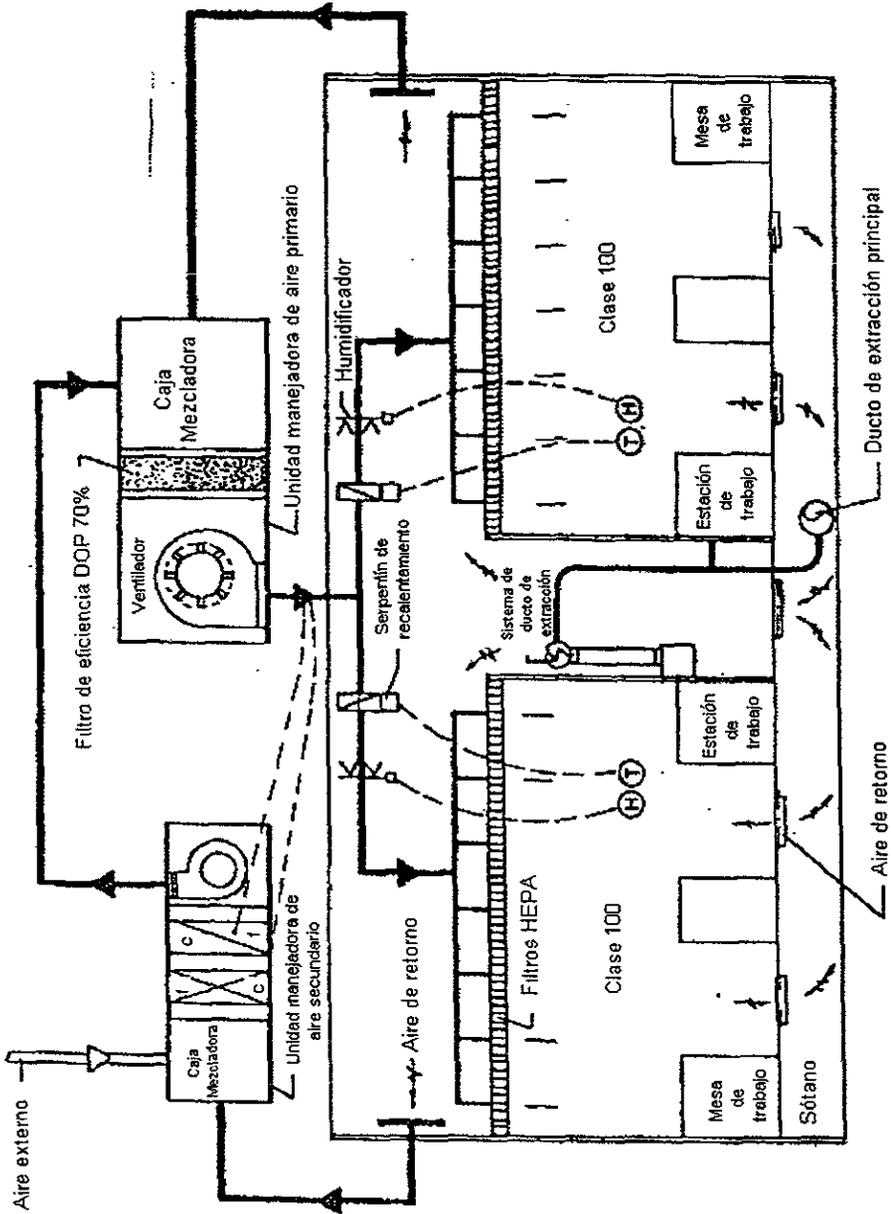
La unidad manejadora de aire secundario consiste de una caja mezcladora, de una sección de serpentines, con un serpentín de enfriamiento y un serpentín de calentamiento, y de una sección de ventilación con un ventilador centrífugo.

El aire externo es provisto por una unidad manejadora de aire de repuesto, que tiene los mismos componentes que los mostrados en la figura 1-4.

El aire que regresa del cuarto limpio es transferido a través de registros ubicados en el piso hacia el complejo de aire de recuperación localizado en el sótano. El aire fluye a través de un área ranurada colocada en la parte superior del complejo y es llevado de regreso por ductos hacia las cajas mezcladoras de las unidades manejadoras de aire primario y secundario. Las áreas ranuradas son utilizadas para el retorno del aire. Debido que el aire de retorno es utilizado en conexiones de equipos y servicios, debe ser prefiltrado.

Tanto el serpentín de enfriamiento, como el serpentín de calentamiento en la unidad manejadora de aire secundario, mantienen la temperatura del aire en el área de descarga del ventilador primario.

FIGURA 1-5 CUARTO LIMPIO CLASE 100



La temperatura establecida para cada cuarto es mantenida por un serpentín de recalentamiento (de agua caliente o eléctrico) colocado sobre el sistema de ductos de la zona. Si la humedad relativa en alguna zona aumenta por arriba del punto establecido, el serpentín de enfriamiento de la unidad manejadora de aire secundario provee mayor deshumidificación, y al mismo tiempo el serpentín de calentamiento se encontrará en la función de recalentamiento para mantener la temperatura establecida. Cuando la humedad relativa disminuye por debajo del punto establecido, el humidificador montado en los ductos proveerá la humedad necesaria (14, 17,19).

CUARTOS LIMPIOS CLASE 10 000.

Clase 10 000 (0.5 micras): Aire con no más de 10 000 partículas/ft³ y de un tamaño de 0.5 micras ó mayores.

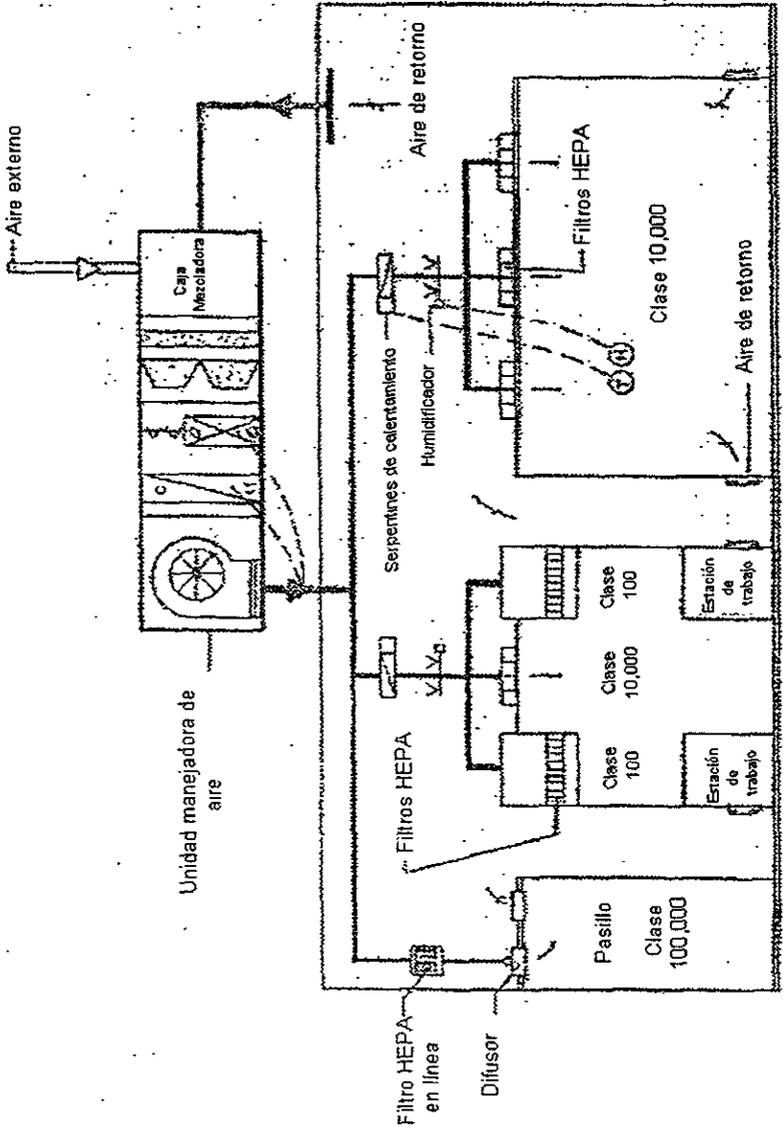
El sistema mostrado en la figura 1-6 es un ejemplo de un cuarto limpio clase 10 000 con áreas locales clase 100.

La unidad manejadora de aire consiste de una caja mezcladora, de una sección de filtros con prefiltros y filtros bolsa del 95 %, de una sección de serpentines con serpentín de enfriamiento y serpentín de calentamiento, de una sección de ventiladores con un ventilador centrífugo internamente aislado. Los prefiltros son empleados únicamente al arrancar el sistema.

El aire es distribuido a través de ductos de presión media y suministrado al área mediante ductos individuales de filtros terminales HEPA. Los filtros HEPA evaluados al 99.97 % de eficiencia DOP son provistos para el área clase 10 000. Filtros HEPA evaluados al 99.99 % de eficiencia DOP a 0.3 micras son colocados sobre las estaciones de trabajo clase 100. El aire del cuarto es transferido a través de registros colocados en la parte baja de la pared sobre áreas

ranuradas. Del plenum de retorno colocado en el techo, el aire es conducido hacia la caja mezcladora en la unidad manejadora (14, 17, 19).

FIGURA 1-6 CUARTO LIMPIO CLASE 10 000



REQUISITOS DE CONSTRUCCIÓN DE CUARTOS LIMPIOS (16, 17, 2, 25, 3).

1. Dimensiones.

Deberán ser adecuadas para que permitan en forma desahogada. el desempeño de las labores que deban llevarse a cabo en ellas. Se tomarán en cuenta las dimensiones de los equipos que en él operan. los espacios necesarios para la acumulación temporal de materiales. el libre tránsito del personal que trabaje en la zona y cualquier otro factor relevante.

2. Distribución.

Esta será tal. que permita en forma racional tanto el flujo de materiales necesarios durante el proceso (envases primarios. materias primas. soluciones estériles y productos subdivididos) como el flujo del personal.

El flujo de materiales y personal será siempre en un solo sentido. evitando flujos encontrados.

Debe hacerse hincapié que los cuartos limpios que se utilicen para el llenado de polvos estériles. sobre todo si se trata de derivados de la penicilina o bien de productos hormonales. deberán estar separados y de preferencia contar con otras instalaciones de las que se emplean para el proceso de soluciones y suspensiones estériles.

3. Materiales de construcción.

3.1 Pisos. paredes y techos.

Los pisos para cuartos limpios multidireccionales deberán estar fabricados de plástico. con recubrimiento epóxico o poliéster extendido hacia la base de la pared.

Los pisos para cuartos limpios unidireccionales deberán tener laminado fenólico de alta presión

perforado. sobre acero o paneles de aluminio o plástico o enrejado recubierto de poliéster.

Los techos para cuartos limpios multidireccionales deberán tener yeso recubierto con plástico. o poliéster. o recubrimiento epóxico.

Los techos para cuartos limpios unidireccionales deberán contar con un sistema en rejilla en tubo T invertido para el sistema de ductos individuales de filtros HEPA. Y de un sistema en rejilla de aluminio para el sistema de complejo presurizado.

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

Para el recubrimiento de pisos, paredes y techos, se deben emplear materiales que resistan a los agentes químicos desinfectantes, de fumigación y de limpieza, a fin de que con su uso continuo se genere eventualmente, un mínimo de material particulado.

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

3.2 Puertas y ventanas.

Las puertas y ventanas deberán estar emparejadas con las paredes, para reducir al mínimo repisiones donde se pudieran acumular contaminantes.

El espesor de los vidrios de puertas y ventanas debe ser tal que garantice su resistencia.

Los marcos de las puertas deben ajustarse tanto a la pared superior, como a los lados de las mismas. El diseño de las ventanas evitará su abertura.

3.3 Tuberías y ductos en general.

Las tuberías de agua, vacío, aire y de otros servicios, así como los ductos con cables de energía eléctrica deberán de preferencia ser instalados en forma oculta en las paredes, de manera que no pasen sobre las partes expuestas de las paredes del interior del área estéril, lográndose con ello que en dichas paredes aparezcan únicamente las salidas correspondientes a cada servicio.

4. Condiciones ambientales:

Están regidas por los siguientes parámetros:

4.1 Temperatura.

En general, la temperatura será de confort, entre : 20 y 22°C para el operador, sin embargo, ésta puede variar de acuerdo a los requerimientos del producto en proceso.

4.2 Humedad relativa.

Será de entre el 40 y el 50 % y podrá también variar de acuerdo a los requerimientos del producto en proceso.

4.3 Clases de aire.

La clase de aire recomendada para el área estéril es de 100 a 10000, sin personal ni equipo en movimiento.

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

- A. Críticas: Las áreas críticas permiten al producto final o envases de producto estar expuestos. Las áreas críticas incluyen a "las áreas de proceso aséptico" encontradas en los cuartos limpios de llenado. Son aquellas en las que están expuestos el producto, los contenedores y el material de empaque primario.
- B. Generales o adyacentes al área crítica: Son las áreas dentro del área estéril anexas a las áreas

críticas.

Para las zonas tipo A se requiere aire clase 100 y flujo laminar.

Para las zonas tipo B se requiere aire clase 1000 a 10000.

Para alcanzar la clase 100 o menor, se recomienda el empleo de módulos de flujo laminar vertical o campanas de flujo laminar horizontal o vertical, conforme a las características del proceso.

TABLA II (20)

DATOS SELECCIONADOS DE LOS ESTÁNDARES PROPUESTOS EN EC-CGMP Y DE LAS GUÍAS DE PROCESOS ASÉPTICOS DE LA FDA.					
DESCRIPCIÓN DEL ARIA	PARTICULAS NO VIABLES. CLASIFICACION/ GRADO	LIMITES DE ORGANISMOS VIABLES	CUENTA EN PLACA 100 CM ² /hr	VELOCIDAD DEL AIRE	CAMBIOS DE AIRE POR HORA
Crítica. Produccion aseptica	100	< 1 cfu/10 ft ³ < 1 cfu/10ft ³	0.2	90 ft/min +/- 20 % 0.3 m/seg flujo vertical 0.45 m/seg flujo horizontal	600 No especificado No especificado
Areas de esterilizacion terminal	10,000	5 cfu/10 ft ³ 5 cfu/m ³	10	No especificado	60-75
Areas controladas	100,000	25 cfu/10 ft ³ 500 cfu/m ³	100	No especificado	20

4.4 Aire de repuesto.

La cantidad de aire de repuesto variará de acuerdo a las características de los procesos que se lleven a cabo en el área estéril y/o del confort del personal.

4.5 Iluminación.

La iluminación deberá ser tal que los operarios puedan trabajar con comodidad. En los lugares que así lo requieran, se podrá utilizar iluminación de mayor intensidad a la general o bien de la longitud de onda necesaria para el proceso que se lleve a cabo.

5.0 Servicios auxiliares.

5.1 El servicio de alimentación de aire deberá ser capaz de satisfacer las condiciones marcadas en los incisos 4.1, 4.2, 4.3 y 4.4.

Contando con dispositivos adecuados de prefiltración de aire para retener las impurezas mayores a 10 micras. Posteriormente, este aire prefiltrado se someterá a una filtración a través de filtros cuya calidad sea capaz de proporcionar ambientes con la clase correspondiente a cada zona.

Así, para las clases 100 a 10 000 será necesaria la filtración a través de filtros capaces de retener al 99.97 % de partículas de 0.3 micras. De preferencia estos filtros estarán instalados en los difusores que alimentan las diferentes áreas.

En las áreas críticas es necesario el empleo de flujo laminar y filtración de aire a través de filtros HEPA (del inglés "High Efficiency Particulate Air), siglas que se emplean para designar los llamados filtros absolutos para filtración de aire cuya eficiencia de retención comprende el 99.9 % de partículas iguales o mayores a 0.3 micras) (26).

5.2 Servicio de alimentación de agua y drenaje.

No deberá existir alimentación de agua en el área. El drenaje, si lo hubiera, deberá garantizar la absoluta estancidad de los cespoles, que deberán continuamente estar llenos de líquidos bactericidas.

5.3 Servicio de alimentación de aire comprimido, oxígeno y gases varios.

Estos servicios deberán estar dotados de sistemas de filtración que garanticen que estos gases no introduzcan partículas contaminantes, ya sean líquidas o sólidas.

Así mismo, deberán cumplir con lo indicado en el párrafo 3.3, además los servicios de gas combustible o cualquier otro gas que por ley sus líneas no puedan estar ocultas deberán cumplir con lo marcado por las autoridades y dependencias correspondientes.

5.4 Servicios de alimentación de energía eléctrica.

Deberá tener la capacidad adecuada para hacer frente a los requerimientos de operación, evitando sobrecarga en las líneas.

Deberá permitir conectar a tierra física los diferentes equipos que operan en el área y que así lo requieran.

5.5 Servicio de alimentación de vapor.

Las tuberías generales deben ir por fuera de las zonas de trabajo, dejando entrar únicamente las terminales de conexión a equipos.

6.0 Requerimientos varios.

6.1 Alarmas:

En donde existen dobles puertas o esclusas tener como mínimo un dispositivo de alarmas, si alguna de las puertas está abierta, para evitar que estas puedan ser operadas simultáneamente.

También debe disponerse de un equipo de alarma contra incendio de acuerdo a lo especificado por los reglamentos correspondientes.

6.2 Sobrepresión.

Debe contarse con sistemas que midan la sobrepresión de aire respecto a las zonas adyacentes y de preferencia, contar con un sistema de alarma que indique cuando la presión del aire se encuentre fuera de límite.

6.3 Temperatura y humedad relativa.

Debe contarse con equipos que registren la temperatura y humedad relativa en las zonas de trabajo.

6.4 Salidas de emergencia.

El área debe estar provista de una o varias puertas de emergencia para la salida del personal en casos de siniestro.

6.5 Sistemas de intercomunicación.

El área debe estar provista de sistemas de intercomunicación con el resto del bloque y con cualquier otra área que se requiera.

REQUISITOS DE OPERACIÓN DEL AREA ESTÉRIL. (17, 15, 22,2)

1. Personal.

El personal no deberá trabajar en el área estéril sin haber recibido previamente una capacitación adecuada de las operaciones que debe efectuar: como vestir el uniforme, como debe moverse, como actuar en casos de emergencia, cual es su responsabilidad, etc. El adiestramiento del personal deberá ser impartido por personas debidamente capacitadas para ello.

1.2 Salud

Sólo podrá operar en el área estéril, personal que goce de completa salud. Para comprobar su estado de salud deberá ser sometido periódicamente a exámenes médicos que así lo certifiquen.

1.3 Uniformes.

El personal deberá utilizar uniformes esterilizados consistentes en overol completo ajustado por

los tobillos y las muñecas y cerrado al frente con una cremallera o dispositivo similar, pero no botones.

Se usará también una escafandra o capucha que cubra toda la cabeza y cuya parte inferior penetrará debajo del overol, así como cubrecalzado que se ajustará adecuadamente a la altura del tobillo, por encima del pantalón. Son variados los materiales que pueden utilizarse para confeccionar los uniformes, pero siempre se preferirán aquellos que liberen pocas partículas como son las telas de fibras sintéticas y algunas combinaciones de éstas con algodón.

Adicionalmente el personal utilizará guantes de cirujano y cubre -bocas desechables estériles.

Cuando el proceso así lo requiera utilizará un visor de seguridad.

El uniforme deberá ser esterilizado antes de ser usado por el personal y deberá ser repuesto por otro sin utilizar y estéril, si el personal abandona temporalmente el área y regresa de nuevo a la misma.

1.4 Vestido del uniforme del área estéril.

Deberá existir un manual con la rutina para vestir el uniforme del área estéril. Se utilizará un cubículo anexo al área estéril que sirva como vestidor para el cambio de uniforme normal de trabajo por el uniforme del área estéril.

Esta operación deberá realizarse teniendo extremo cuidado de no contaminar el uniforme estéril. Previa a esta operación, el personal deberá haber eliminado cualquier cosmético facial, y el esmalte de uñas; Así como también, el quitarse todo tipo de alhajas. El personal deberá utilizar uñas recortadas a fin de no perforar los guantes y seguir el procedimiento quirúrgico para lavar manos y antebrazos antes de proceder a vestir el uniforme del área estéril.

2. Flujo de personal.

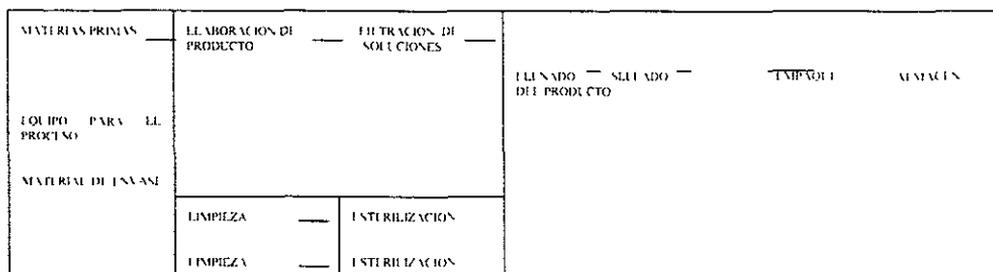
El personal que opera en el área estéril se desplazará del vestidor general de la planta del área estéril en donde entrará a través de una esclusa, procediendo de nuevo, a colocarse el uniforme conforme a los procedimientos adecuados establecidos antes de entrar al área estéril. Una vez terminada su labor, regresará a la planta a través del vestidor del área estéril.

El flujo del personal dentro del área estéril deberá ser dispuesto en forma tal que se tenga que hacer el mínimo de desplazamientos, evitando el cruce con el flujo de materiales y con el flujo de los demás operarios que trabajan en el área.

3. Flujo de materiales.

Los materiales que ingresan al área estéril serán solo aquellos que sirvan para efectuar la manufactura del producto; de esta manera, se pueden encontrar distintos tipos de materiales y cada uno de ellos recibirá un tratamiento específico antes de su ingreso al área estéril.

DIAGRAMA DE FLUJO DE MATERIALES A TRAVÉS DEL DEPARTAMENTO DE PRODUCCION Y DEL AREA ESTERIL. (23)



3.1 Envases primarios.

El flujo sugerido a seguir con estos materiales es el siguiente: desempaque, lavado y esterilización.

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

Siendo la esterilización el último paso antes de su acceso al área estéril, se recomienda que el ingreso de los envases primarios esterilizados sea a través de hornos o autoclaves con doble puerta para carga y descarga.

Alternativamente, podrán usarse pasos de materiales. En uno u otro el material estéril se introducirá en el área en cajas esterilizadas de acero inoxidable o de otro material adecuado.

No es permisible la presencia de contenedores de cartón o materiales similares dentro del área estéril debido principalmente a la gran cantidad de partículas que estos materiales liberan al ambiente aséptico.

3.2 Productos a granel.

Los materiales sólidos estériles a granel deberán introducirse al área estéril a través de una esclusa para materiales, debiéndose previamente limpiar y desinfectar los contenedores antes de su ingreso al área estéril.

En el caso de líquidos, estos deberán ser filtrados en condiciones de esterilidad y la salida del filtro quedará dentro del área estéril, ya sea en un recipiente estéril para granel o bien en el sistema de llenado de la maquinaria utilizada.

3.3 Producto Terminado.

El producto terminado debe identificarse de inmediato y será sacado del área estéril lo más pronto posible, a fin de evitar acumulación innecesaria de material dentro de las zonas de trabajo.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS AREAS DE LOS PROCESOS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ESTÉRILES (2,3,5)

Como punto inicial, se deben emplear durante el proceso, materias primas, materiales de envase primarios de buena calidad y que cumplan con las especificaciones farmacopeicas.

Los equipos y los contenedores empleados durante los procesos de manufactura de productos farmacéuticos estériles, deben ser escrupulosamente limpiados. Los equipos nuevos que no han sido utilizados, están contaminados con polvo, fibras, y películas de productos químicos, los cuales son generalmente fácilmente eliminados, con un enjuague. Sin embargo, los equipos que han sido utilizados durante la manufactura, contienen trazas de los productos que son difícilmente removibles, por lo que es necesario el empleo de detergentes calientes.

La limpieza de los tapones y componentes de plástico se lleva a cabo mediante agitación mecánica en un tanque con detergente caliente seguida de una serie de enjuagues con agua, llevándose a cabo el último con agua para inyección.

En general, el equipo, envases, tapones y demás componentes deberán ser esterilizados después de la limpieza y antes de su uso.

El producto debe ser fabricado bajo condiciones ambientales limpias. Condiciones asépticas no son usualmente requeridas ya que la esterilización de algunas materias primas o equipos no es posible o factible. Cuando sea posible, sin embargo, el equipo o las materias primas deberán ser esterilizados para reducir la carga microbiana.

Las soluciones deberán ser filtradas. Los principales objetivos de la filtración es la clarificación y la esterilización de la solución. Los dos objetivos difieren principalmente en el

grado. Después de la filtración, la solución debe ser protegida de la contaminación ambiental hasta que sea llenada en su contenedor final.

Un líquido puede subdividirse de un contenedor de granel a envases de dosis individuales, de manera más fácil y más uniformemente que un sólido; sin embargo, para ambas formas farmacéuticas, el proceso de llenado es el más crítico por lo que las condiciones ambientales son las más controladas dentro del proceso de manufactura de productos farmacéuticos estériles.

Los envases deberán ser sellados en una área aséptica adyacente al área de llenado para asegurar la esterilidad del producto.

DEFINICIONES DE LAS AREAS DE PROCESO ASÉPTICO (17,4,5):

A. Superficies críticas: Son las superficies que entran directamente en contacto con el producto esterilizado o con los contenedores.

Las superficies críticas incluyen, por ejemplo, charolas de liofilización, boquillas de llenado y agujas. Estas superficies son generalmente limpiadas y esterilizadas antes de su uso. Las medidas deben ser tomadas para minimizar la manipulación de estas superficies por el personal después de la esterilización.

B. Áreas críticas: Son las áreas en las cuales el producto esterilizado o contenedores, son expuestos al ambiente.

Las áreas críticas son generalmente clase 100 (o menores). Dentro de las zonas críticas existen una o más superficies críticas. La presencia de personal en un área crítica por un largo periodo de tiempo debe ser evitada. El área crítica es frecuentemente identificada por la presencia de unidades de flujo laminar horizontal o vertical, las cuales sirven para regular los patrones de flujo del aire y ayudan a mantener la calidad deseada de partículas viables y no-viables.

C. Áreas controladas: Son las áreas donde el producto no esterilizado, materiales en proceso, y contenedores son preparados. Estas áreas incluyen aquellas en donde los contenedores son preparados, las materias primas, los materiales en proceso, y el fármaco entran en contacto con las superficies de equipo y contenedores después del último enjuague y son expuestos al ambiente de la planta.

Las áreas controladas son generalmente de dos tipos diferentes: 1) Las áreas controladas clase 10.000 ó menores, las cuales forman parte del sistema aséptico y 2) Las áreas clase 100.000, que proveen servicios de soporte al área aséptica.

C.1 Las áreas asépticas consisten de cuartos limpios clase 10.000 y pasillos en los cuales las autoclaves son descargadas, los materiales son colocados, los materiales esterilizados son transportados, etc. Algunas de las áreas controladas son cuartos de llenado y de proceso de las cuales se ingresa a las áreas críticas. El personal en este tipo de áreas, está protegido por completo. El aire es filtrado mediante filtros HEPA colocados en el techo. Este tipo de áreas son muestreadas diariamente para conteo de partículas viables y no viables.

C.2 Las operaciones de soporte se encuentran adyacentes a las áreas asépticas y se consideran áreas controladas, generalmente clase 100.000. Estas operaciones incluyen la limpieza y la preparación para la esterilización. Los materiales son pesados, las formulaciones son preparadas y las autoclaves son cargadas. El personal utiliza equipo con liberación controlada de partículas, y no es necesario esterilizar antes de su uso. El aire puede ser filtrado con filtros HEPA. El monitoreo ambiental es menos frecuente.

D. Áreas no controladas: Son las áreas en donde se lleva a cabo el empaque, inspección y almacén. Estas áreas incluyen oficinas, lockers, áreas de entrenamiento, sistemas mecánicos, etc. El aire es de comfort y acondicionado y el personal puede usar el tipo de vestimenta de la planta o de uso diario.

CAPITULO II

SISTEMA DE AIRE (17)

La instalación del sistema de filtración y flujo laminar de aire, se divide en dos partes: 1) un sistema constituido de una serie de ventiladores destinados a mantener un flujo constante, y 2) otro sistema que permite una mezcla de aire fresco con el aire primario en movimiento, a fin de alcanzar los niveles deseados de temperatura y humedad relativa. La proporción de aire externo en la mezcla, varía entre el 10 y 40 %. Los ventiladores utilizados para impulsar el aire primario tienen motores que emiten una determinada cantidad de calor, que se debe tomar en cuenta para regular el acondicionamiento del aire. Por razones de economía, los ventiladores se ubican, por lo general, en la corriente de aire de retorno, justo después del enrejado de recuperación del flujo que viene del cuarto limpio. Disipan directamente su calor en este aire, antes del tratamiento por el sistema secundario, ubicado por el contrario, justo más arriba que el sistema de filtración. Por regla general, es necesario que la velocidad de flujo de aire que se adopte sea proporcional a la actividad que se desarrolle en el cuarto limpio. A condición de no efectuar grandes movimientos y manipulaciones, generadores de partículas, se puede reducir la velocidad de flujo hasta el valor más bajo posible, compatible con un desplazamiento continuo y uniforme de aire.

Por lo anterior, este capítulo se divide en dos partes: 1) unidades manejadoras de aire, y 2) tipos de filtros usados; ya que es así, como se constituye el sistema de aire empleado en la manufactura de productos farmacéuticos estériles.

UMA (UNIDADES MANEJADORAS DE AIRE) (27)

Las unidades manejadoras de aire se encuentran especialmente diseñadas para el confort humano y para aplicaciones de acondicionamiento de aire industrial en donde se requiere calefacción y enfriamiento.

Existen varios tamaños de unidades de acuerdo a las necesidades: las hay horizontales y verticales, dispuestas para montaje sobre el piso o suspendidas en el techo, completamente ensambladas y preparadas para conectar tubería y cableado eléctrico en el campo.

Los accesorios incluyen cajas de filtros, humidificadores, serpentines de calefacción, serpentines de enfriamiento, cajas mezcladoras y secciones plenum.

La designación horizontal o vertical se determina únicamente por la dirección del flujo de aire dentro de la unidad, ésta designación no se refiere a su descarga, sino a la posición de la sección de ventilación con respecto a la sección del serpentín.

Algunos proveedores de las unidades manejadoras de aire permiten la selección de sus componentes para satisfacer los requerimientos funcionales de trabajo. La selección del mejor sistema para cada aplicación individual necesita de los siguientes pasos:

Paso A: Determinación de la cantidad total de suministro de aire.

Paso B: Selección del tamaño de la unidad básica y sus arreglos.

Paso C. Selección del serpentín de enfriamiento y/o calefacción.

Paso D: Selección de los accesorios (humidificador, filtros, caja mezcladora, compuertas,

etc.)

Paso E: Selección de las rpm y tipo de abanico.

Paso A:

Cantidad total de suministro de aire.

La cantidad total de suministro de aire estará determinada por la que sea mayor de los siguientes parámetros:

- a. Requerimientos de ventilación, de reemplazo del aire o presurización del mismo.
- b. La carga de enfriamiento (más frecuente para acondicionamiento de aire).
- c. La carga de calefacción (solamente para usos de calefacción).
- d. La remoción de humedad, contaminantes u olores.

Los requerimientos de ventilación pueden estar determinados por los códigos o reglamentos locales: o considerar las recomendaciones de la ASHRAE. El aire de reemplazo deberá ser al menos igual que el contenido en el espacio del área, añadiendo una cantidad adicional por la presurización para minimizar la infiltración.

Para el acondicionamiento de aire para el confort, la cantidad total de suministro de aire comúnmente será determinada por la máxima carga de enfriamiento (calculado por los métodos publicados en la guía ASHRAE).

Dependiendo del medio de enfriamiento disponible, consideraciones de distribución del aire y requerimientos de control de control de humedad, el diferencial de temperatura de enfriamiento generalmente se encuentra entre 15 y 25 °F.

Debido a que el diferencial de temperatura de Calefacción es frecuentemente mucho mayor, la cantidad de aire requerida para calefacción, es comúnmente menor que para enfriamiento.

Para proyectos que requieren únicamente de calefacción, la carga de calefacción puede ser el

factor a controlar, Las pérdidas de calor a lo largo de los ductos deben ser consideradas.

El control de la humedad, la remoción de contaminantes u olores, afectará ocasionalmente la cantidad total de aire.

Paso B:

Tamaño y arreglo de la unidad básica.

El tamaño y el arreglo puede determinarse según las necesidades del sistema y las consideraciones de espacio.

Paso C:

Serpentines de calefacción y enfriamiento.

Las cargas de calefacción y enfriamiento pueden determinarse por los métodos establecidos en la guía ASHRAE.

Los serpentines disponibles pueden ser seleccionados para agua caliente, agua fría, vapor y expansión directa.

Con las cargas determinadas y la selección aproximada, las hileras, el número de aletas por pulgada y circuitaje del serpentín, se puede seleccionar el adecuado.

Paso D:

Accesorios.

Los incluidos en la sección de accesorios son: humidificador, caja mezcladora, caja de filtros en posición plana o angular y amortiguadores de resorte o de neopreno, entre otros.

D.1 Humidificador:

Este componente suministra humedad en el sistema para los diferentes procesos de aplicación. Básicamente el humidificador se compone de un tubo con orificios dimensionados y espaciados a

lo largo de su longitud, los orificios son roscados y en ellos se colocan las espreas rociadoras que son de bronce.

D.2 Caja mezcladora:

La función de esta caja es el de mezclar el aire fresco y el aire recirculado por medio de compuertas interconectadas.

D.3 Caja de filtros en posición plana o angular:

Los filtros pueden ser de tipo permanente (aseables).

D.3 Amortiguadores de vibración.

Tanto para la instalación de unidades suspendidas del techo como para los equipos que se montan sobre el piso, este accesorio brinda la estabilidad y bajo nivel de fuerzas alteradoras que requiere la unidad.

Características generales de una unidad manejadora de aire estándar:

En la figura 2-1 se muestran las partes de una unidad manejadora de aire.

UNIDAD MANEJADORA DE AIRE

TIPO HORIZONTAL

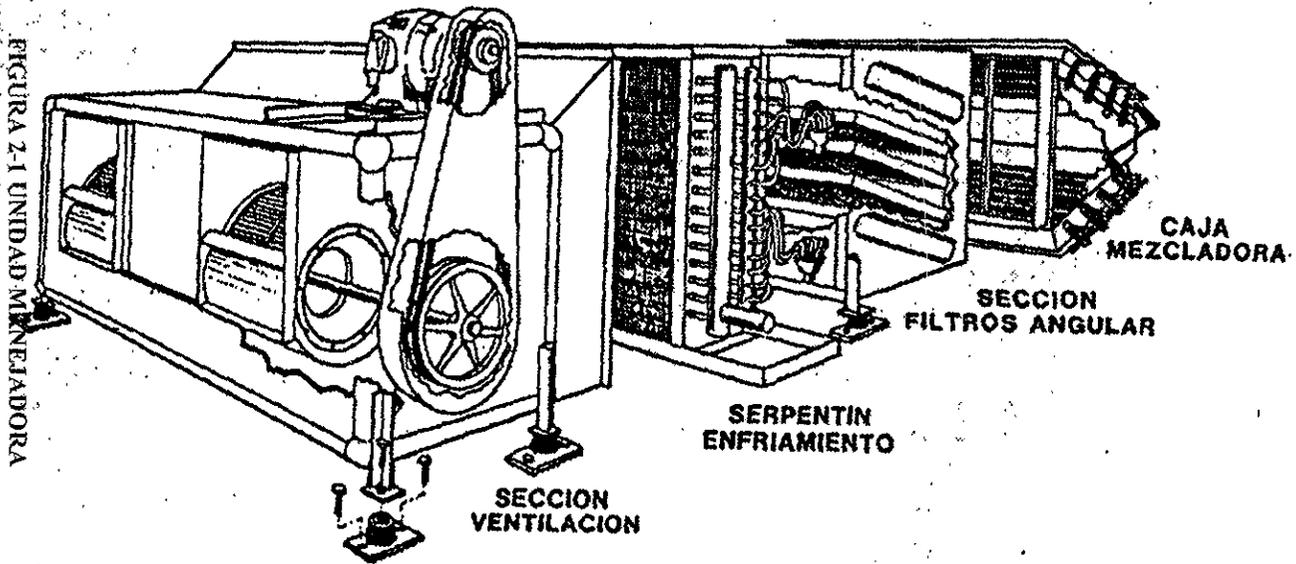


FIGURA 2-1 UNIDAD MANEJADORA

FIGURA 2-1 UNIDAD MANEJADORA

TIPOS DE FILTROS USADOS (17).

La obtención de aire prácticamente estéril, se debe al empleo de filtros absolutos que son los filtros finales de un sistema que comienza por los prefiltros, que eliminan el 98 % de las partículas de 5 micras o mayores y que cumplen con el doble propósito de proteger a los filtros finales de una retención de partículas mayores y crean una caída de presión que ayuda a la distribución uniforme del aire.

Los filtros HEPA son usados en la industria farmacéutica tanto para prevenir el acceso de partículas a las áreas y al producto, y para proveer un flujo de aire limpio con un contenido de partículas muy pequeñas.

A. Partes y diseño general de un filtro HEPA (Figura 2-2) (25):

El paquete del filtro puede ser con separadores o sin ellos, cuidadosamente ensamblados para formar un cartucho de filtros. El paquete del filtro está fuertemente unido al marco en todas las superficies de contacto. La canastilla es adherida al marco con adhesivo.

Marco. Puede ser fabricado con acero galvanizado, acero inoxidable o aleación de aluminio. Son utilizados para montar el paquete del filtro, éste paquete debe ser unido al marco con adhesivo. Todas las uniones deben ser selladas con adhesivo.

Burletes. Pueden ser fabricados de neopreno. Se utilizan para asegurar el cierre perfecto en el montaje.

Medio filtrante. Deberá ser de fibra de vidrio con un máximo de 7 % de material combustible.

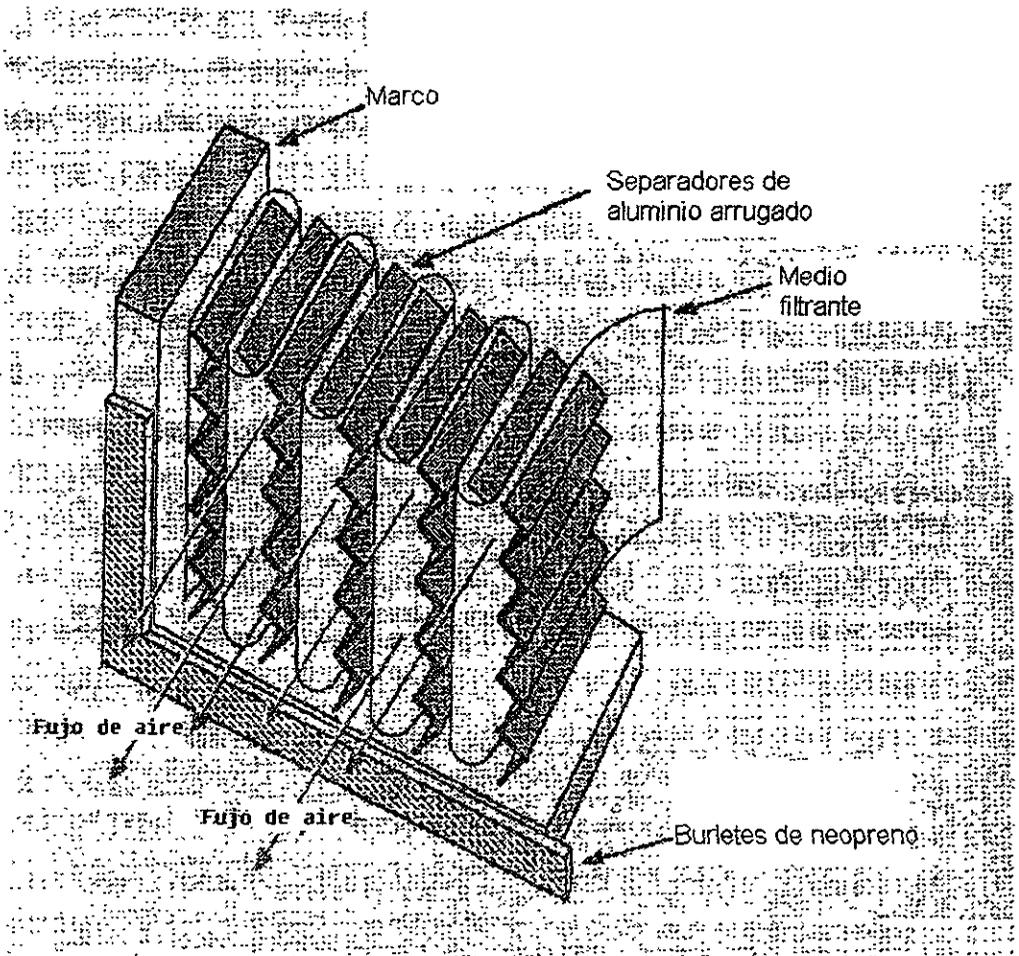


FIGURA 2-2 FILTROS HEPA

Separadores. Son de Aluminio corrugado.

Adhesivos y sellantes. Son usados para empalmar el medio filtrante, pegar los burletes al marco y para sellar el paquete del filtro al marco. Deben ser fabricados de material no flamable.

B. Clases de construcción de filtros HEPA (25):

Filtro grado 1. Resistente al fuego. Se recomienda este tipo de filtros para cuartos limpios e instalaciones de extracción. Cuando un filtro sucio es expuesto al aire caliente o al fuego, puede causar ignición al polvo que lo recubre.

Filtro Grado 2. Filtro semi-combustible. El medio filtrante no es combustible, sin embargo, los separadores y/o el marco son de material combustible. No se recomienda para cuartos limpios o estaciones de trabajo.

C. Principios de filtración HEPA (13).

Es necesario enfatizar que el término HEPA es una descripción que incluye una gran variedad de tipos de filtros fabricados para cumplir con diferentes criterios.

La morfología del medio filtrante en los filtros HEPA puede variar de manera significativa dependiendo del fabricante y el grado del filtro involucrado. La función del filtro ensamblado está determinado no únicamente por la morfología del medio filtrante, sino también por la construcción física, tal como la profundidad de los pliegues en el filtro, densidad de los pliegues, etc. El medio filtrante es un filtro profundo, y no tiene un tamaño de poro determinado controlado: los espacios entre las fibras son generalmente mayores que las partículas retenidas. Así como un aerosol se mueve a través de un papel filtro, las partículas entran en contacto con las fibras o se adhieren a otras partículas que ya entraron en contacto con las fibras. Cuando una

partícula entra en contacto , ya sea con la fibra u otra partícula, las fuerzas de Van der Waals se establecen entre la fibra y la partícula retenida. Un filtro HEPA tiene un promedio mínimo de eficiencia del 99.97 % cuando se desafía con un aerosol de DOP monodispersado y térmicamente generado, con un tamaño de partícula promedio de 0.3 micras y a una concentración de 10 a 100 microgramos de DOP por litro de aire (11).

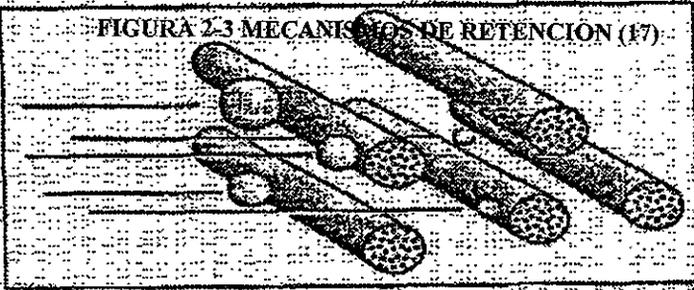
Existen tres mecanismos principales de retención de partículas en estos filtros: por impacto, por difusión y por intercepción. Cualquiera de estos mecanismos, causan que las partículas choquen en el punto de retención (Figura 2-3).

En el mecanismo por impacto, las partículas que tienen suficiente momentum (masa suficiente) proceden en una línea recta como el gas que fluye alrededor de las fibras y son impactadas sobre la superficie de la fibra. En el mecanismo de difusión, las partículas más pequeñas se mueven al azar, y ese movimiento causa que toquen los puntos de retención. El tercer y mayor mecanismo está relacionado con el de impacto, ocurre cuando la partícula choca con una fibra en una trayectoria de intercepción. Un cuarto mecanismo de filtración ocurre cuando los espacios entre las fibras son menores que las partículas que son retenidas, sin embargo, este mecanismo es el de menor importancia.

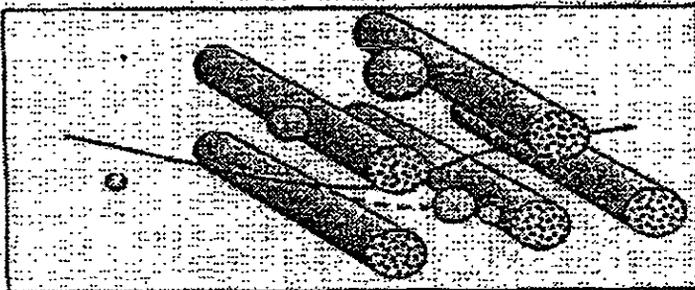
Debido a que las partículas mayores son retenidas por impacto y las menores por difusión, la eficiencia de un tamaño de partícula dado es la suma de los efectos de difusión y de impacto para ese tamaño específico de partículas, existiendo un tamaño de partícula que es más difícil de retener. Este tamaño ha cambiado con el tiempo, hace 25 años se creía que era de 0.5 micras, sin embargo, utilizando equipo más sensible este tamaño de partícula disminuye a 0.3 micras y últimamente de acuerdo a los contadores de partícula láser es entre 0.12 y 0.15 micras.

Todas las instalaciones HEPA deben incluir un prefiltro para minimizar el daño del filtro y de esta manera extender su vida útil. La vida de un filtro HEPA se puede extender hasta un 400 % si se utiliza un prefiltro de 85 %. Los prefiltros deben ser cambiados con frecuencia, para evitar su contaminación o daño, cualquier negligencia al respecto ocasionaría el reemplazo del filtro HEPA que es muy costosa.

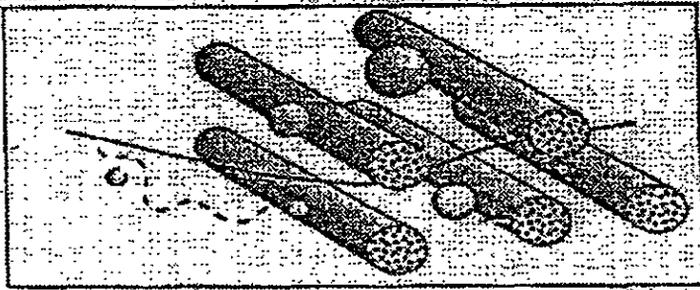
FIGURA 2.3 MECANISMOS DE RETENCIÓN (17)



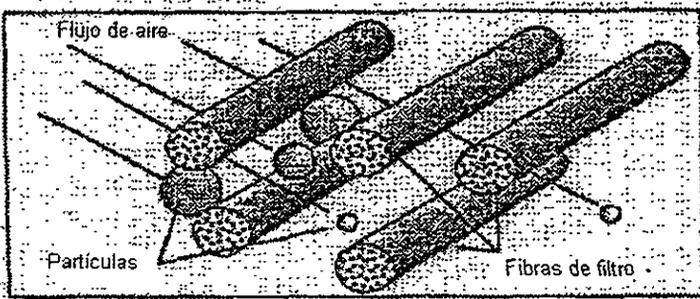
Impacto



Intersección



Difusión



CAPITULO III

IMPORTANCIA Y ELEMENTOS A EVALUAR DEL SISTEMA DE AIRE

A. VELOCIDAD Y UNIFORMIDAD DEL FLUJO DE AIRE (17. 5).

Estos elementos son llevados a cabo para determinar la velocidad promedio del flujo de aire y su uniformidad dentro de un área unidireccional de un cuarto limpio.

Las lecturas de estas pruebas normalmente se toman en la parte frontal del filtro, o a una altura de "trabajo" en el área. Esta evaluación se divide en dos partes:

- Velocidad y uniformidad en la cara frontal del filtro.
- Velocidad y uniformidad en el área de trabajo o cuarto.

Velocidad y uniformidad en la cara frontal del filtro.

Las lecturas se deben tomar a una distancia especificada de la cara del sistema de filtros, entre 3 a 6 pulgadas (75 a 150 mm). El área de medida deberá ser transversal al flujo de aire.

Esta área deberá consistir del área del "medio del filtro", lo cual excluye al marco del filtro.

Instrumento de medición:

Utilizar un equipo para medición de velocidad de flujo de aire, capaz de obtener medidas entre 50 y 120 pies /minuto (0.25 m/s y 0.60 m/s) y con una exactitud de +/- 5 % en la lectura.

Procedimiento:

Dividir la cara frontal del filtro en el punto en el cual se llevará a cabo la medición en áreas iguales de un tamaño que no exceda a 1 pie cuadrado (0.09 metros cuadrados).

Medir y registrar la lectura de cada área.

Tomar la medición durante mínimo 5 segundos. La variación entre una medida y otra no debe

ser superior al 20 %.

Calcular la media aritmética de todas las lecturas y reportar esta como la velocidad promedio del flujo de aire.

Calcular la uniformidad. Es es el porcentaje de las lecturas que caen dentro del rango del porcentaje especificado o típico de +/- 20 % de la velocidad promedio.

Identificar todas las lecturas que se encuentran fuera del rango de uniformidad del flujo de aire y calcular el porcentaje de lecturas que caen dentro del rango.

Los máximos y mínimos de las velocidades promedio son típicamente de 90 a 100 pies/minuto (0.45 a 0.50 m/s).

Uniformidad y velocidad en el cuarto o área de trabajo.

Las lecturas deben ser tomadas en una localización especificada en el cuarto. El área de medida deberá ser transversal al flujo de aire del cuarto o área de trabajo. Esta área deberá también incluir al área de trabajo.

Instrumento de medición:

Utilizar un equipo de medición de velocidad del flujo de aire, capaz de obtener medidas entre 50 y 100 pies por minuto con una exactitud del +/- 5 %.

Procedimiento:

Dividir el área de medición en áreas iguales con un tamaño que no exceda a 4 pies cuadrados.

Medir y registrar la lectura de cada área.

Tomar la medición durante mínimo 5 segundos. La variación entre una medida y otra no debe ser superior al 20 %.

Calcular la media aritmética de todas las lecturas y reportar esta como la velocidad promedio del

flujo de aire.

Calcular la uniformidad. Es el porcentaje de las lecturas que caen dentro del rango del porcentaje especificado o típico de +/- 20 % de la velocidad promedio.

Identificar todas las lecturas que se encuentran fuera del rango de uniformidad del flujo de aire y calcular el porcentaje de lecturas que caen dentro del rango.

Conceptos.

Velocidad del flujo de aire: Es la medida de la velocidad del flujo de aire , en pies por minuto o en metros por segundo. La velocidad promedio se calcula dividiendo el valor total de las lecturas de velocidad obtenidas entre el número de lecturas efectuadas. Para llevar a cabo una comparación entre estas velocidades, es necesario indicar la localización de las mediciones.

Volumen de flujo de aire: Es la medida de la cantidad de flujo de aire en pies cúbicos por minuto o litros por segundo. La cantidad se determina multiplicando la velocidad promedio por el área total. El volumen total de un sistema puede ser calculado multiplicando el promedio de la velocidad de la cara frontal del filtro, por el área total del punto donde se llevó a cabo la medición.

Equipo empleado en la medición de la velocidad y la uniformidad del aire.

1. Anemómetro (Aspa rotatoria):

Usos recomendados:

- Medición de velocidad de flujo de aire en la cara frontal del filtro, cara del serpentín y en el cuarto.
- El anemómetro debe ser siempre manejado de tal manera que el flujo de aire a través del instrumento sea en la misma dirección como se llevó a cabo durante la calibración.

- Un cronómetro debe ser utilizado para las lecturas de tiempo.

Limitaciones:

- Cada lectura del instrumento debe ser corregida a través de la carta de calibración.
- El área interna del instrumento debe encontrarse en el flujo de aire en medición.
- Las lecturas pueden ser afectadas por fuertes corrientes repentinas de aire del filtro o de las salidas.

Por lo anterior, se debe requerir de criterio para establecer la posición del instrumento y obtener las lecturas correctas. Esto ocasiona que la exactitud y la repetibilidad del instrumento se encuentre en manos del operador.

Exactitud del campo de medida:

Promedio de +/- 10 %.

Calibración requerida:

La calibración del equipo debe ser llevada a cabo cada seis meses por una agencia autorizada.

2. Anemómetro (velómetro).

Usos recomendados:

- Este instrumento puede ser empleado para medir velocidades de flujo bajas, en donde el instrumento es colocado en la corriente de aire.

Limitaciones:

- Debido a que el instrumento debe ser manejado en la corriente de aire, es difícil colocarlo en la cara frontal de los filtros o medir las velocidades de un cuarto. La persona que sostiene y lleva a cabo la lectura del instrumento, afectará el flujo de aire.

Exactitud del campo de medida:

La exactitud se encuentra dentro del $\pm 10\%$ cuando el instrumento está calibrado y es usado de acuerdo a las recomendaciones del fabricante.

Calibración requerida:

Debe ser calibrado por una agencia autorizada cada 6 meses o menos, dependiendo de su uso.

3. Anemómetro térmico:

Usos recomendados:

- Usado en la medición de velocidades de aire muy bajas tales como velocidades en la cara frontal de filtros, velocidades en cuartos y campanas.
- Puede ser utilizado para velocidades transversales en ductos para determinar el flujo de aire total.

Limitaciones:

- El tubo que es empleado con este instrumento es demasiado rígido y debe ser colocado en el punto adecuado sobre el difusor como indica el fabricante.
- Los tubos están sujetos a obstrucción por polvo o aire corrosivo.
- No debe ser empleado en atmósfera explosiva o flamable.
- Deben llevarse a cabo correcciones por la temperatura del aire que está siendo evaluado.

Exactitud en el campo de medida:

La exactitud es de $\pm 10\%$.

Calibración requerida:

Debe ser llevada a cabo por una agencia autorizada cada 12 meses. Cuando se use frecuentemente debe verificarse la posición del cero o el punto de calibración.

B. EVALUACION DEL PERFIL DE FLUJO DE AIRE (5).

Para esta prueba no debe utilizarse un generador de humo isocinético que pueda causar algún tipo de contaminación en el área de trabajo limpia. Una niebla visible, producida por un generador de niebla de hielo seco deberá ser utilizado. Este equipo consiste de un contenedor no metálico con un elemento para calentar, agua destilada y hielo seco. Otros métodos, aprobados pueden ser utilizados, tal como burbujas de helio.

El propósito de esta prueba es el de mostrar el patrón de flujo de aire en el área de trabajo. También puede ser utilizado para demostrar los efectos en el flujo de aire ejercidos por el equipo en el área de trabajo.

Esta prueba debe ser realizada después de haber llevado acabo las pruebas de velocidad y uniformidad del flujo de aire.

Instrumento de medida:

- Generador de vapor visible
- Cinta de medición
- Apuntador y soporte.

Procedimiento:

Dividir los planos de entrada y salida del área de trabajo en áreas iguales, con dimensiones de 10 pies X 10 pies (3 m X 3 m), o como sea especificado. Los planos de salida deberán ser el área de trabajo o el área principal de la misma. La distancia mínima entre los planos de entrada y de salida, deberá ser de 3 pies (1 m).

Coloque el generador de vapor a la salida de los planos de entrada con la boquilla apuntando en dirección del flujo de aire y localizado en el centro del área.

Ajustar la posición vertical u horizontal del generador en línea recta a través del plano de salida.

Introducir la niebla al área.

Medir la distancia entre el punto de flujo en línea recta y el observado.

Repetir para todas las áreas en que se dividió la zona.

Registrar la localización de todos los puntos de prueba en el diagrama del cuarto limpio.

Registrar la distancia del la corriente de vapor para cada punto de prueba e indicar la dirección radial de la desviación mediante una flecha.

Reportar todas las lecturas en las cuales el ángulo de desviación exceda de 14 grados a 9 pulgadas(225 mm), desviación por arriba de 36 pulgadas (915mm) de distancia, o de acuerdo a lo especificado.

C. UNIFORMIDAD DE TEMPERATURA Y HUMEDAD (14.20)

El propósito de esta prueba es comprobar la capacidad del sistema para controlar la uniformidad de temperatura y humedad en el cuarto limpio.

A. Instrumentos de medida:

- 2 instrumentos para medir la temperatura capaces de indicar variaciones de la misma en ± 0.05 °C.
- Indicadores de humedad relativa o termómetros de "bulbo húmedo".

Por ejemplo. Anemómetro térmico (Descrito en el punto A).

Procedimiento:

Uniformidad de temperatura.

- Realizar esta prueba después de llevar a cabo la evaluación de uniformidad de flujo.
- Permitir que el sistema de aire acondicionado opere 24 horas antes de iniciar la prueba.
- Dividir cada zona de control de temperatura en áreas de aproximadamente de 3 m X 3 m.
- Con el sistema de aire acondicionado funcionando bajo condiciones estables, calibrar los dos indicadores de temperatura de tal manera que registren el mismo valor, en el mismo punto dentro del cuarto.
- Un indicador se mantendrá registrando la lectura de temperatura en una de las divisiones de manera constante, mientras que el otro se empleará para registrar la temperatura en las divisiones restantes. Se tomarán las lecturas de manera simultánea en ambos indicadores.

Humedad.

- Realizar esta prueba después de llevar a cabo la evaluación de uniformidad de flujo. - Permitir que el sistema de aire acondicionado opere 24 horas antes de iniciar la prueba .

- Verificar que el aire acondicionado se encuentre operando en condiciones estables.
- Colocar el indicador de humedad en el centro de la zona de control de temperatura y registrar las lecturas de humedad y temperatura.

Para registrar los datos de temperatura y humedad, preparar un diagrama mostrando las localizaciones de los puntos de medición. Para cada punto, registrar la temperatura diferencial obtenida entre el indicador "móvil" y el "estático".

Registrar las lecturas de humedad en el diagrama.

D. INTEGRIDAD DE FILTROS HEPA (10.21.24).

Esta prueba se lleva a cabo en los filtros HEPA y detecta pequeños orificios u otro daño en el medio filtrante y sello del marco, así como también fugas en la instalación de los mismos. Con esta evaluación se verifica la integridad de los filtros HEPA, la cual puede ser afectada por el transporte o por el manejo de los filtros. Por lo anterior, esta prueba debe ser realizada antes de que los filtros HEPA recibidos de fábrica, sean utilizados después de llevarse a cabo su instalación.

La prueba de integridad se encuentra limitada a cuartos limpios pequeños, en donde se pueden alcanzar las concentraciones de aerosol especificadas para llevar a cabo ésta evaluación.

Equipos:

- Fuente de aerosol generado por aire.
- Generador de aerosol.

El generador de aerosol es un equipo diseñado para producir aerosol polidispersado, de un líquido, como el Dioctilftalato (DOP), con aire comprimido a través de una boquilla de precisión (Figura 3-1).

Generador de aerosol térmico. Este equipo es capaz de proveer aerosol generado térmicamente. El DOP o un sustituto especificado, es presurizado usando un gas inerte comprimido como el nitrógeno, y forzado a pasar a través de una serie de válvulas de flujo dentro de un bloque de calentamiento. La mezcla del DOP y del gas comprimido son calentados por arriba del punto de ebullición del DOP. El líquido evaporado es condensado para obtener la cantidad deseada de aerosol, después de mezclarse con el aire relativamente frío.

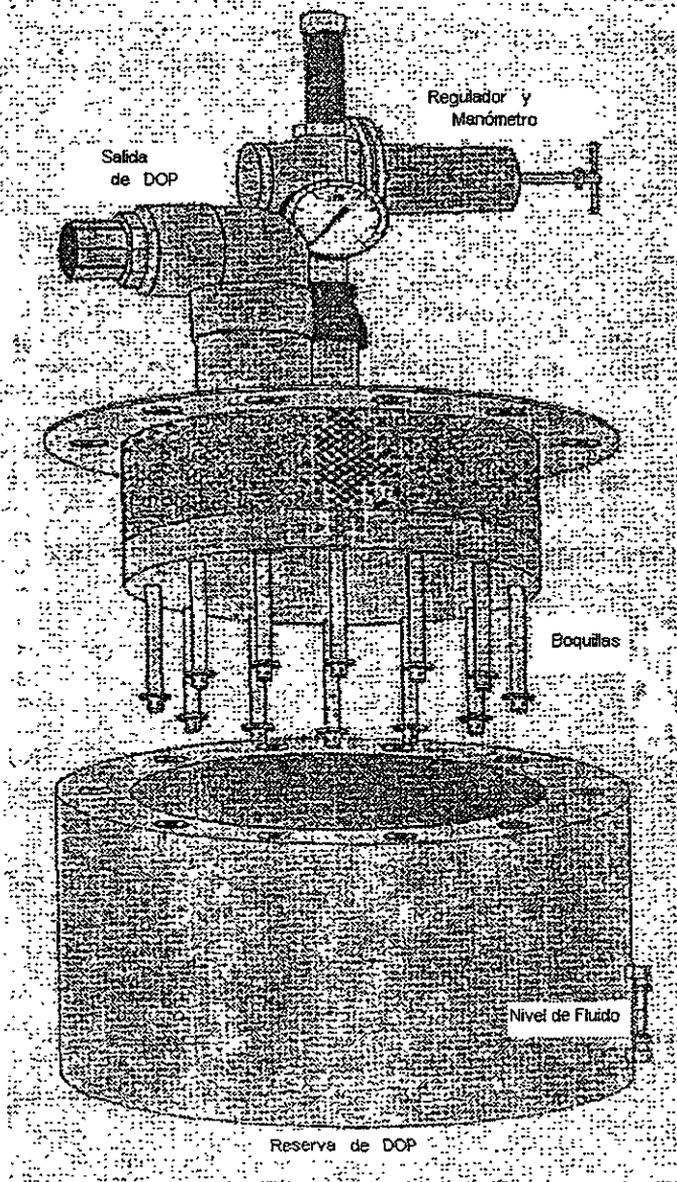


FIGURA 3-1 GENERADOR DE AEROSOL

Fotómetros de aerosol, ya sea con lectura logarítmica o lineal y un rango de muestreo de flujo de 1.0 (+/- 0.1) pies cúbicos por minuto (0.5 l/s +/- 0.05). El área interior de prueba deberá ser de 1.2 a 1.4 pulgadas cuadradas (775 a 905 mm cuadrados).

Procedimiento:

Esta prueba se realiza introduciendo el aerosol de DOP (o sustituto especificado) "aguas arriba" del filtro HEPA y buscando fugas "aguas abajo" de los filtros con el fotómetro. verificar que el diseño de la de la velocidad del flujo de aire esté establecida. Antes de llevar a cabo la prueba de integridad de la instalación. reportar todas las fugas que excedan de lo siguiente:

- Fotómetro de lectura lineal: Lecturas superiores a 0.01 % de la concentración de aerosol "aguas arriba".
- Fotómetro logarítmico: Lecturas superiores a una división de la escala.

Aceptación:

Una fuga no aceptable es definida como una lectura sostenida mayor al 0.01 % de la concentración medida "aguas arriba".

Comentarios:

La prueba de integridad generalmente se lleva a cabo con DOP, sin embargo la FDA ha buscado otras opciones para sustituirlo.

El riesgo de uso del DOP se encuentra en investigación, ya que en un tiempo era considerado como cancerígeno. Sin embargo, actualmente se dan medidas de protección mínimas, pudiendo ser bajo su riesgo. Actualmente la FDA únicamente acepta el empleo del DOP.

En los últimos 10 años, se han propuesto diversos sustitutos del DOP. Estos sustitutos pueden utilizarse de la misma manera que el DOP, y con los mismos equipos.

Los resultados obtenidos por Crosby (1990) (Tabla I) muestran que al emplear los sustitutos del DOP dan concentraciones que varían en un rango muy amplio basadas en sus viscosidades. Más importante aún, las reacciones fotométricas no corresponden a sus concentraciones en microgramos/L. El fotómetro utilizado para recolectar los datos se calibró contra aerosol de DOP. Por lo anterior, es necesario que se realice la calibración del fotómetro y del generador de aerosol con el líquido a utilizar para evitar estas desviaciones.

TABLA III.

LIQUIDO EMPLEADO EN EL GENERADOR	CONCENTRACION (MICROGRAMOS/L)	LECTURA DE CONCENTRACION FOTOMETRICA (%)
DOP	102.0	100
DOS	77.7	82
ACEITE MINERAL	90.0	100
ONDINA EL	66.07	87
KAYDOL	81.6	90
ACEITE DE MAIZ	83.3	95
EMERY	85.0	112
PEG 400	67.1	56
ACEITE DE PARAFINA	79.4	90

Otros estudios indican que el Emery 3004 da una respuesta mayor en el fotómetro que el DOP con 85 microgramos/L, dando un 125 % de respuesta.

Esto sugiere que pequeñas cantidades del compuesto Emery 3004 se podrían usar en la prueba.

El Emery 3004 está oficialmente aprobado por la armada de los Estados Unidos como sustituto del DOP.

E. PRESIÓN DIFERENCIAL ENTRE CUARTOS ADYACENTES (5).

Se debe de mantener una presión diferencial positiva mínima de 0.05 pulgadas de agua entre el cuarto limpio y las áreas adyacentes con requisitos de limpieza inferiores, teniendo todos los accesos de entrada cerrados.

Las condiciones transitorias que pueden afectar las presiones del cuarto son:

- a. Operación intermitente de campanas de extracción, estaciones de trabajo húmedas, hornos.
etc.
- b. Variación en la presión barométrica y cargas de aire.
- c. Utilización frecuente de las puertas de acceso al área controlada.

Los cuartos limpios son frecuentemente equipados con una entrada denominada vestíbulo, túnel o esclusa, lo que asegura una presión positiva en el cuarto limpio.

Las entradas pueden ser equipadas con "duchas de aire", para remover los contaminantes adheridos a la ropa del personal que ingresa.

El propósito de la prueba de presurización del cuarto limpio es verificar la capacidad del sistema para mantener la presión diferencial especificada en el cuarto limpio. Esta prueba debe ser realizada después de que el área ha cumplido con las pruebas de: velocidad, uniformidad y perfil de flujo de aire.

Equipo.

Emplear un manómetro inclinado o un equipo mecánico de presión diferencial.

Procedimiento.

Verificar que todas las puertas que rodean al cuarto limpio se encuentren cerradas.

Medir y registrar la presión diferencial entre el cuarto y el vestíbulo, si lo hay, y entre el

vestíbulo y el ambiente externo.

Si no existe el vestíbulo, medir y registrar la presión diferencial entre el cuarto y el ambiente externo.

Si el espacio limpio está subdividido en más de un cuarto, en secuencia, medir la presión diferencial del cuarto limpio que se encuentra en la parte más interna al siguiente cuarto. Continuar el procedimiento hasta que el último cuarto (o vestíbulo), haya sido medido con respecto al área externa.

Reportar todos los valores cercanos a 0.01 pulgadas de agua.

Los niveles de presurización y valores aceptables tales como 0.03 a 0.05 pulgadas de agua, deben ser especificados.

F. CONTEO DE PARTICULAS (7.8.9.12.18)

El material particulado generado en el aire puede ser orgánico o inorgánico, viable o no viable. La mayoría de los problemas de control de la contaminación son concernientes a la contaminación en el aire, pero existen aplicaciones específicas para el control de bacterias, esporas y virus contenidos en el aire. El intervalo del tamaño de partículas en el aire puede ir desde 0.001 a cientos de micras.

Las partículas tienden a caer en un intervalo que depende de su tamaño y de su densidad. Por ejemplo, de acuerdo a la ley de Stokes, en un cuarto de 2.4 m de altura, una partícula en el rango de las 50 micras le tomará para caer menos de 60 segundos, mientras que a una partícula que se encuentra en el intervalo de 1 micra le tomará para caer de 15 a 20 horas.

Para realizar un análisis del nivel de contaminación, debe ser considerada la fuente de contaminación. Básicamente, se identifican 2 fuentes de contaminación: la externa y la interna.

Fuente de contaminación externa.

Para cualquier espacio dado existen influencias externas de la contaminación atmosférica del aire, la cual tiende a encontrar una trayectoria hacia las áreas de trabajo. La contaminación externa ingresa al área, principalmente, a través del sistema de aire acondicionado, el cual provee al área de trabajo con aire externo. Además del sistema de aire acondicionado, existen otras fuentes como: puertas, ventanas y grietas dentro de la estructura.

La contaminación externa que entra en contacto con el proceso, es controlada por el tipo de filtración usado y con el sistema de presurización.

Fuente de contaminación interna.

Generalmente la contaminación interna es generada a través de la

actividad del equipo de servicio y el personal dentro del área. Determinados productos farmacéuticos y ciertos sólidos como el berilio, el carbón y otros polvos, generan contaminación.

Sin embargo, el personal es uno de las mayores fuentes de contaminación interna, ya que continuamente desprende partículas (viables y no viables); la cantidad puede variar de cientos a millares de partículas por hora, dependiendo del individuo. La piel desprende partículas que se encuentran en el intervalo de 1 micra, mientras que una exhalación contiene grandes cantidades de partículas que se encuentran en el intervalo de submicras a cientos de micras.

Aparte del personal, cada actividad que involucre contacto con superficies, genera contaminación. Por ejemplo, escribir con un lápiz en un pedazo de papel genera una nube de aerosol de miles de partículas de carbón y fibras de papel. Aun el movimiento de dos piezas de metal genera material particulado como fuente de contaminación, el cual forma un polvo fino de metal, que es transportada por el aire.

Dentro de cualquier ambiente de trabajo, se produce movimiento de aire generado por el personal que labora, máquinas en operación, ventiladores, motores, etc. Todas estas operaciones imparten energía cinética al aire y provocan que este se mueva a velocidades muy variadas dentro del área. Lo anterior provoca que partículas finas se muevan muy fácilmente de una área a otra, provocando lo que se conoce como *contaminación cruzada*.

La prueba de conteo de partículas se realiza para determinar la cantidad de partículas dentro de las áreas, y cuando éstas están fuera de operación.

Equipo.

Se pueden utilizar contadores de partículas ópticos (OPC) y contadores de

partículas láser (LPC). Los equipos deben contar con una capacidad de discriminación de tamaño de partícula para detectar tamaños de 0.5 micras y mayores, para realizar la determinación en áreas designadas como clase 100 y mayores; y con una capacidad de discriminación de tamaño de partícula para detectar partículas de 0.1 micras y mayores para realizar el conteo en áreas designadas como clase 1 a 10.

TABLA IV. TIPOS DECONTADORES

FUENTES ILUMINACION	DE	FLUJO (cfm)	TAMAÑO (micras)
Luz blanca		1.0 0.1	0.5 0.3
Diodos láser		1.0	0.1
Láser		1.0	0.1

Precauciones en el manejo del Contador de Partículas Óptico:

- Movimiento: Cuando se utilice el OPC, los movimientos deben ser muy cuidadosos, ya que, aún pequeños movimientos pueden afectar el alineamiento del equipo.
- Poder: De ser posible, es recomendable utilizar un transformador par evitar cambios de voltaje, ya que puede ocasionar determinaciones erróneas.
- Localización: Colocar el OPC en un lugar adecuado para que no se mueva durante las mediciones. El movimiento durante la medición puede afectar especialmente al sistema óptico.
- Tubo de muestreo: Cuando se monitorea un ambiente limpio se debe usar un tubo de muestreo limpio o nuevo. La presencia de partículas en el tubo pueden

desprenderse y ocasionar serios problemas. Tratar de colocar el tubo con un mínimo de curvas y en un lugar en donde no deba ser movido durante el muestreo.

-Calentamiento: Encender el equipo 20 minutos antes de su uso para permitir que el OPC se caliente y se estabilice.

- Calibración: Después del calentamiento, indicar el modo de calibración del equipo y colocar la aguja, la luz u otro indicador al máximo.

- Indicar el intervalo de tamaño de partícula deseado, generalmente es de 0.3 a 0.5 micras.

Procedimiento.

Verificar que todos los sistemas del cuarto limpio que contribuyen a su integridad operacional (manejo de aire, sistemas de filtración, paredes, techos, pisos, etc.) estén completos y funcionando conforme a los requisitos del tipo de cuarto limpio.

Establecer un patrón de punto de prueba en el nivel de trabajo que satisfaga los requisitos y que además sea compatible con el tipo de cuarto limpio.

Determinar el número, localización y tamaño de los puntos de muestreo, los cuales deben estar basados en el nivel de limpieza y el número de localizaciones críticas con el propósito de obtener el nivel de confianza adecuado. Debido a las características de aislamiento de las partículas, los cuartos limpios de flujo laminar requerirán un mayor muestreo que un cuarto de flujo turbulento. El área del punto de muestreo no deberá ser mayor que la raíz cuadrada de la clasificación de limpieza, por ejemplo 100 pies cuadrados para un cuarto limpio clase 10 000, 10 pies cuadrados para un cuarto limpio clase 100.

Los puntos de prueba no deben presentar contaminación liberada directamente del equipo y/o

del personal: éstos deben encontrarse directamente arriba del nivel de trabajo o "aguas arriba" del flujo de aire laminar.

Los puntos de prueba y sus localizaciones deben satisfacer los requisitos estadísticos del usuario. La selección debe considerar lo siguiente:

- El tipo de contador de partículas.
- El tamaño del cuarto, configuración, mobiliario, y puntos críticos de contaminación.

A menos que se establezca de otra manera, el conteo de partículas deberá estar basado en el número de partículas de 0.5 micras y mayores por unidad de volumen de aire, para clase 100 y mayores; y partículas de 0.1 micras y mayores por unidad de volumen de aire, para clase 1 a clase 10.

Reporte de resultados.

Registrar el conteo de partículas promedio por cada punto de prueba.

Indicar todas las mediciones que se encuentren fuera del nivel de limpieza de aire.

Criterio de aceptación.

Para aceptar que toda el área del cuarto limpio cumple con el nivel de limpieza especificado, el conteo de partículas indicado en el punto de muestreo no debe exceder del nivel especificado. Además, el cuarto o área de trabajo puede ser clasificado haciendo una diferencia entre tal como se construyó (as-built), sin operación (At-rest) y en operación. Los requisitos para cada clasificación deberán ser establecidos.

G. MONITOREO MICROBIOLÓGICO

El primer paso para llevar un monitoreo microbiológico es identificar cada área en la planta que es empleada para la fabricación aséptica de productos. Dividiéndose las áreas en dos categorías: las áreas controladas no asépticas), como los cuartos de mezclado y las áreas utilizadas para la preparación de los componentes y materias primas; y las áreas utilizadas para el llenado y los procesos de fabricación como el secado y la molienda.

Como ya se había mencionado en el Capítulo I, los tipos de cuartos limpios son clasificados únicamente en base a las partículas no viables.

La clasificación de los cuartos limpios desde un punto de vista microbiológico no es útil debido a que:

- Los métodos actualmente disponibles para llevar a cabo el monitoreo microbiológico, carecen de precisión y de confiabilidad.
- Los métodos microbiológicos están sujetos a contaminación por muestreo.
- Los métodos estándares para análisis microbiológico no han sido identificados o validados.

NIVELES MICROBIOLÓGICOS

CLASE	AIRE * ufc/ft ³ (ufc/m ³)	SUPERFICIES 2 pulgadas cuadradas (12.9 cm ²)	PERSONAL 2 cuadradas (12.9 cm ²) pulgadas	
			MÁSCARA. GUANTES. Y ZAPATONES.	ROPA (UFC)
M-1	0.03 (1)	3	3	5
M-2	0.15 (5)	5	5	10
		10 (PISO)		
M-3	2.5 (87)	20	15	30
		30 (PISO)		

* Determinado mediante El método de impacto del aire en placa. Cuando se utiliza otro método.

Se debe emplear un factor de corrección adecuado

Métodos de muestreo.

El monitoreo en cuartos limpios es realizado para asegurar un adecuado nivel de control microbiológico en las operaciones asépticas del proceso. El monitoreo debe ser realizado bajo las siguientes condiciones:

- Bajo condiciones de operación. El personal debe estar presente y haciendo sus actividades normales de trabajo.
- El equipo de operación debe estar trabajando.
- Se deben establecer niveles de alerta y de acción, basados en los datos de validación obtenidos.

procedimientos de muestreo, selección del medio, etc.

- Debe llevarse a cabo un análisis de tendencia.

Es posible discutir que existen diferencias significativas entre las diferentes técnicas de control ambiental utilizadas en diferentes empresas, no todos los productos estériles son fabricados en ausencia de personal. De hecho, algunos procesos de fabricación son demasiado laboriosos. Obviamente, en países subdesarrollados, los recursos no permiten una automatización total y es por eso que los programas de control ambiental se vuelven extremadamente importantes.

Considerando lo anterior, se examinarán brevemente los diferentes métodos empleados para el monitoreo ambiental.

Aunque estos métodos de muestreo son aplicados en los E.U.A. Japón y Europa, es importante mencionar que existen grandes variaciones en la forma de llevarlos a cabo. Estas diferencias por ejemplo, pueden incluir, tiempo de exposición, tamaño de muestra, tiempo de incubación, temperatura de incubación, selección del medio, localización de la muestra, y frecuencia de muestreo.

Métodos de monitoreo microbiológico. (Tabla VI)

A. Muestreo cuantitativo de aire.

- Detector ambiental centrifugo (CS Centrifugal sampler).
- Impacto de aire en agar nutritivo (STA slit-to-agar).
- Equipo tipo malla (malla en cascada).
- Inmersión con líquido.

B. Monitoreo de Superficies

- Placas tipo RODAC.
- Hisopos (Algodón o alginato).
- Esponjas.

C. Exposición de placas

- Cajas petri de varios tamaños.

D. Monitoreo del personal.

- Huellas digitales (cajas petri, Rodac)
- Palmas y muñecas (RODAC, Hisopos)
- Superficies de la ropa (RODAC, Hisopos)

Tabla 3.7.1 Métodos de Monitoreo microbiológico

MÉTODO	PRINCIPIO DE OPERACIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
EXPOSICIÓN DE CAJAS DE PETRI	Caída gravitacional en un tiempo determinado y en una área determinada.	Sin dificultad de uso. Bajo costo.	Solamente partículas pesadas son detectadas. Irregularidades en la cuenta debido al aire, al movimiento físico del personal, etc
IMPACTO DE AIRE EN AGAR NUTRITIVO	Mide volumen de aire que se impacta en el agar nutritivo.	Mide volumen de aire muestreado. Muestreo relacionado con el tiempo y las placas empleadas.	La velocidad de impacto podría tener un efecto letal en formas vegetativas. El efecto de secado puede ser letal para células vegetativas Debe ser usado con electricidad y vacío.
MALLA EN CASCADA	Mide volumen de aire en cascada a través de 6 placas con tamaño de poro decreciente e impactándose sobre placas de agar: las partículas de menor tamaño quedan en la última placa	Mide volumen de aire muestreado. Permite la separación de partículas por tamaño.	La velocidad de impacto podría tener un efecto letal en formas vegetativas. Debe ser utilizado con vacío Es afectado por condiciones de humedad elevadas
INMERSION EN LIQUIDO	Mide volumen de aire burbujeado en un medio nutricional líquido.	Mide volumen de aire muestreado. La acción letal en formas vegetativas se disminuye, ya que la intrusión es un medio líquido. Aceptado como método de referencia.	El líquido debe ser filtrado para aislar los microorganismos. Procedimiento complicado y largo.
FILTRACION POR MEMBRANA	Mide volumen de aire que pasa a través de un filtro de membrana. Las partículas retenidas en la superficie y en el filtro, después son incubadas en agar	Mide volumen de aire muestreado. Puede ser usado también para conteo microscópico de partículas.	La membrana se considera como un paso adicional colocado en la placa de agar. Burbujas de aire sobre la membrana inhiben el crecimiento. Se requiere vacío. El efecto de secado puede ser letal para la mayoría de las formas vegetativas.

Nota: En todos los casos, las muestras son incubadas 48 horas entre 30 y 35 °C para crecimiento bacteriano, y reincubadas 72 horas más entre 20 y 25 °C para el crecimiento de hongos. Los microorganismos encontrados deben identificarse.

Comentarios adicionales.

Detector ambiental centrifugo:

El volumen de muestra en este equipo es de 280 lt/min. a una velocidad de rotación de 4.096 rpm. y con una precisión de +/- 2 %. La separación volumétrica es de 40 litros por minuto. El número de organismos detectados por unidad de volumen se calcula como sigue:

$CFU/L = (\text{Colonias en la tira de agar}) \times (40) \times (\text{tiempo de muestreo en minutos}).$

$CFU/m^3 = (\text{Colonias en la tira de agar}) \times (25) \times (\text{tiempo de muestreo en minutos}).$

$CFU/\text{ft}^3 = (\text{Colonias en la tira de agar}) \times (0.708) \times (\text{tiempo de muestreo en minutos}).$

Equipo tipo malla.

Estas unidades pueden muestrear grandes volúmenes de aire, comúnmente de 50 a 100 pies cúbicos, con exactitud, reproducibilidad y sin dificultad.

Impacto de aire en agar nutritivo.

Se pueden muestrear grandes volúmenes de aire.

Exposición de cajas petri.

Estudios recientes indican que el método de exposición de placas no es lo suficientemente sensible como para detectar niveles bajos de contaminación presentes en un área Clase 100 (o menor), a menos que el tiempo de exposición sea superior a 1 hora. Tiempos de exposición mayores a una hora, ocasionan una disminución en la captación de organismos debido a la desecación del medio.

Las placas se colocan en pares para permitir la incubación tanto a temperatura ambiente como a temperatura fisiológica. Este método es de mayor valor en áreas de soporte como son: los vestidores y los corredores para el personal de una clase 1.000 o mayores.

Monitoreo de superficies (6).

El monitoreo de superficies de cuartos limpios va acompañado de muestreos con hisopos o placas RODAC (Replicate Organism Detection and Counting). Se han utilizado diversos tipos de hisopos incluyendo el alginato de calcio, algodón o esponjas circulares. Las placas RODAC están diseñadas de tal manera que las superficies de agar puedan ser colocadas directamente contra la superficie que se va a muestrear.

El monitoreo de superficies es llevado a cabo tanto en superficies críticas como no críticas.

Las superficies críticas son definidas como aquellas que tienen contacto con el producto o el contenedor.

Las superficies no críticas incluyen paredes, pisos, y áreas de trabajo que se encuentran alejadas del área de llenado.

CONCLUSIONES

Los tipos de cuartos limpios empleados en la industria farmacéutica se encuentran clasificados de acuerdo a la concentración de partículas generadas en el aire, a lo que se le denomina: Clase de Cuartos limpios. El nivel de limpieza especificado por el número máximo permisible de partículas por metro cúbico de aire o por pie cúbico de aire, se encuentra determinado en la sección 5.4 e la FED-STD-209E. El nombre de la clase se puede expresar tomando como base el sistema internacional de unidades o en unidades inglesas. De esta manera, y tomando como base el sistema internacional de unidades, encontramos que las clases de cuartos limpios presentes en la manufactura de productos farmacéuticos estériles son los siguientes: Clase 10, 100 y 10 000.

Para mantener el cuarto limpio ambientalmente controlado en relación a las partículas generadas por el aire, temperatura, humedad, patrones de flujo de aire, movimiento de aire e iluminación, se han desarrollado sistemas ambientales para controlar dichos parámetros, de tal manera, que los elementos que componen el sistema de aire empleado en la manufactura de productos farmacéuticos estériles, se encuentran incluidos en los siguientes equipos, los cuales se encuentran descritos en el presente trabajo:

Unidades manejadoras de aire (UMA)

Prefiltros

Filtros terminales (HEPA)

Para establecer que un sistema de aire está trabajando correctamente, de acuerdo a las especificaciones establecidas, es necesario llevar a cabo una evaluación de los elementos

que lo componen. Los elementos a evaluar en el sistema de aire empleado en la manufactura de productos farmacéuticos estériles, son los siguientes:

Velocidad y uniformidad de flujo de aire.

Evaluación de perfil de flujo de aire.

Uniformidad de temperatura y humedad.

Integridad de filtros HEPA.

Presión diferencial de cuartos adyacentes.

Conteo de partículas.

Monitoreo microbiológico.

El período de cada evaluación y los límites deben ser establecidos dependiendo de cada área de trabajo y deben ser validados.

BIBLIOGRAFIA

1. De Vecchi, F.: Validation of air systems used in parenteral drug manufacturing facilities. En: Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes. Editado por F. J. Carleton y J. P. Agalloco. Marcel Dekker, New York, 1986.
2. CIPAM. Guía de prácticas adecuadas de manufactura para cuartos limpios. México 1988-1989.
3. Kenneth E. A.: Sterile products. En: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Lachman, L, lieberman, H., Lea & Febiger, Philadelphia, 1986.
4. Fluid mechanics. En: University Physics. Hugh, D. Young. Addiso-Wesley Publishing Company, 1992.
5. Karl L. Hoffmann, Jr.: Sterile products validation. En: Pharmaceutical Process Validation. Editado por Ira R. Berry y Robert A. Nash. Marcel Dekker, Inc, New york, Basel, Hong kong, 1993.
6. ASTM -F24 "Mesasuring and Counting Particulate Contamination on Surfaces"
7. ASTM-F25 "Standard Method for sizing and Counting Airborne Particulate Contamination in Clean Rooms and other dust-Controlled Areas Designed for Electronics ans Similar Applications"
8. ASTM-F50 "Standard Practice for Continuous Sizing and Counting of Airborne Particles ind Dust-Controlled Areas Using Instruments Based upon Light Scattering Principles"
9. ASTM-F51 "Sizing and Counting Particulate Contaminant In and On Clean room Garmets"

10. ASTM-F91 "Standard Recommended Practice for Testing for leaks in the filters Associated with Laminar Flow Clean Rooms and Clean Work Stations by the use of a Condensation Nuclei Detector"
11. ASTM-F328 "Standard Practice for Determining Counting And Sizing Accuracy of an Airborne Particle Counter using Near-Monodisperse Spherical Particulate Materials"
12. ASTM-F661 "Standard Practice for Particle Count and Size distribution Measurements in Batch Samples for filter Evaluation Using an Optical Particle Counter"
13. IEST-RP-CC-001-85 "Recommended Practice for HEPA Filters"
14. IEST-RP-CC-002-86 " Recommended Practice for Laminar Flow Clean Air Devices"
15. IEST-RP-CC-006-84-T "Recommended Practice for Testing Clean Rooms"
16. IEST-CC-009-84 "compendium of Standard Practices, Methods and Similar Documents Relating To Contamination Control"
17. National Environmental Balancing Bureau. 8224 Old Couthouse Rd., Vienna, VA 22180. "Environmental Systems Technology" "Procedural Standards for Testing, Adjusting and Balancing of Environmental Systems"
18. NE:F3-41 "In place Testing of HEPA Filter Systems by the Single Particle, Particle size Spectrophotometer Method"
19. Federal Standard 209E (FED-STD 209E).

20. BIOPHARM CONFERENCE

Regulatory Requirements for biotechnology environments. J. Wangelin, Validation manager, Industrial Design Corporation, San Jose, CA 95112. (formerly Validation manager, Life Sciences International).

21. Akers, JE et al 1988, PDA response to the FDA Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing. J. on Parent. Sci. and Tech. 42 (4): 128-141.

22. Akers, J, Agalloco, J, Aseptic Processing- A Current Perspective.

23. Aseptic Processing Area Definitions. FDA Definition - Normal Text - from Aseptic Processing Guideline - June 1987.

24. Barber, A, Thomas. HEPA Filter Function and Integrity Testing: An evaluation of Leak Detection Methodologies. Baxter Healthcare Corporation.

25. Helman, J.: Inyectables. En: Farmacotecnia Teórica y Práctica. Editado por Helman, J. C.E.C.S.A. México, 1981.

25. IEST Recommended Practices. HEPA Filters.

Notas:

- a. ASTM se refiere a las siglas en inglés "American Society for Testing and Materials". Cada Estándar es emitido con una designación fija F(número): El número inmediato a la designación fija indica el año de la emisión o, en el caso de revisión, el año de la última revisión. Un número en paréntesis indica el año de la fecha de reaprobación. Una epsilon (ε) alta indica un cambio editorial desde la última revisión o reaprobación.
- b. Para consultar cualquiera de los estándares ASTM mencionados en la bibliografía, se puede

recurrir a la Dirección de internet: <http://www.cssinfo.com/cgi-bin/detail>. En esta dirección se puede solicitar una copia (hard copy) con el cargo en dólares mencionado en cada documento.

- c. Para efectos de este trabajo bibliográfico, se encontraron los documentos: ASTM F328-98, ASTM F91-70, ASTM F50-92, ASTM F661-92, ASTM F25-68 en la biblioteca del ITESM (Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey).

Los documentos restantes fueron solicitados vía electrónica.

- d. IEST se refiere a las siglas en inglés de "Institute of Environmental Sciences and Technology". IEST es el órgano administrativo del comité técnico 209 de la organización de estándares internacional (ISO/TC 209) que se encarga de escribir un estándar internacional para cuartos limpios y ambientes controlados asociados. A través de grupos de trabajo, el IEST formula y publica "Recommended Practices" (RP prácticas recomendadas). Estos documentos se pueden solicitar a la Dirección de internet: <http://www.iest.org/publctns/publications.htm>.