



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**CALIFICACIÓN DE ÁREAS LIMPIAS PARA LA  
MANUFACTURA DE PRODUCTOS OFTÁLMICOS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**P R E S E N T A :**

**KAREN ELIZABETH VERGARA GUERRA**



**MÉXICO D.F. 2014**



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.

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: **MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS**

**VOCAL:** Profesor: **ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ**

**SECRETARIO:** Profesor: **NOÉ RICO CONTRERAS**

**1er. SUPLENTE:** Profesor: **MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD**

**2° SUPLENTE:** Profesor: **ÁNGEL ÁVILA VILLAGRAN**

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**PLANTA FARMACÉUTICA DE ALCON MÉXICO**

**DEPARTAMENTO DE VALIDACIÓN**

**ALCON MÉXICO LABORATORIOS S.A. DE C.V.**

---

### **ASESOR DEL TEMA**

**Q.F.B. Noé Rico Contreras**

---

### **SUPERVISOR TÉCNICO**

**Q.B.P. Daniel García Escandón**

---

### **SUSTENTANTE**

**Karen Elizabeth Vergara Guerra**



## ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN .....	1
2.	SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.....	2
3.	DEFINICIONES .....	4
4.	MARCO TEORICO .....	8
	4.1 Validación .....	8
	4.2 Componentes de la Validación .....	9
	4.3 Calificación .....	10
	4.4 Clasificación de áreas según su estado de ocupación .....	13
	4.5 Clasificación de áreas según su concentración de partículas no viables ....	14
	4.6 Sistema de Aire .....	17
	4.7 Requisitos ambientales de áreas limpias .....	19
5.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	30
6.	OBJETIVOS.....	31
7.	HIPÓTESIS.....	32
8.	MATERIALES Y EQUIPOS.....	33
9.	METODOLOGÍA .....	34
10.	RESULTADOS.....	42
	10.1 Documentos Generados .....	42
	10.2 Resultados de la Calificación.....	43
	10.3 Resumen de los resultados de la calificación .....	71
11.	ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	76
12.	CONCLUSIONES .....	80
13.	REFERENCIAS .....	81
14.	ANEXOS.....	84



## 1. INTRODUCCIÓN

La fabricación de un medicamento requiere una infinidad de controles y por supuesto las instalaciones en donde estos se fabrican y acondicionan deberán de ser calificadas, de ahí que en la industria farmacéutica un concepto comúnmente usado es la calificación de cuartos limpios, esta calificación asegura que las instalaciones cumplen con el objetivo para las que fueron diseñadas, las áreas, equipo y condiciones ambientales cumplen con los requerimientos del usuario, requerimientos regulatorios y estándares nacionales y/o internacionales dependiendo del mercado al que va dirigido el medicamento, aunque hay que señalar que en general se han armonizado los requerimiento para el uso de áreas limpias en la fabricación de medicamentos.

Una planta farmacéutica está conformada por una serie de áreas o cuartos limpios clasificados de acuerdo al tipo de medicamentos fabricados, estos cuartos limpios en términos generales son áreas con un ambiente controlado, por ejemplo puede haber cuartos clasificados como A, B, C, D, E, F y G., todos ellos con requerimientos específicos en particular.

El presente trabajo pretende ofrecer un panorama del proceso de calificación de instalación, operación y desempeño de cuartos limpios clase “C”, áreas en las que se participó activamente como parte de este proyecto de tesis.

Los principales factores ambientales que deben de estar bajo control en un cuarto limpio son; temperatura, flujo de aire, presión diferencial, humedad relativa, partículas viables y no viables. Todos estos factores deberán de ser considerados y documentados en el protocolo de calificación, documento esencial en los conceptos de validación, dicho documento contiene todos los requerimientos que se deben de cumplir y serán abordados detalladamente en este trabajo, así como cada uno de los conceptos que permitirán entender perfectamente el proceso de calificación de un cuarto limpio clase “C”.



## 2. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

<b>%</b>	Porcentaje.
<b>≥</b>	Mayor o igual que.
<b>≤</b>	Menor o igual que.
<b>°C</b>	Grado Celsius.
<b>Mm</b>	Micrómetro.
<b>BPF</b>	Buenas Prácticas de Fabricación.
<b>CD</b>	Calificación del diseño.
<b>CE</b>	Calificación de la ejecución o desempeño.
<b>CI</b>	Calificación de la instalación
<b>CFM</b>	Pies cúbicos por minuto
<b>CO</b>	Calificación operacional.
<b>c/h</b>	Cambios de aire por hora.
<b>FDA</b>	La Administración de Medicamentos y Alimentos (por sus siglas en inglés Food Drug Administration).
<b>ft/min</b>	Pies sobre minuto.
<b>GMP</b>	Buenas Prácticas de Fabricación (por sus siglas en inglés Good Manufacturing Practices).
<b>H</b>	Hora
<b>HR</b>	Humedad relativa.
<b>HEPA</b>	Filtros terminales de alta eficiencia.
<b>HVAC</b>	Calentamiento, ventilación y aire acondicionado (por sus siglas en inglés Heating, Ventilating, and Air Conditioning).
<b>In H<sub>2</sub>O</b>	Pulgadas de agua.



## ***Continuación***

<b>m/s</b>	Metro sobre segundo.
<b>Pa</b>	Pascal.
<b>PAO</b>	Poli alfa oleofina.
<b>PMV</b>	Plan maestro de validación.
<b>PNO</b>	Procedimiento normalizado de operación.
<b>TSA</b>	Agar soya y tripticaseina
<b>UAA</b>	Unidad acondicionadora de Aire
<b>UFC</b>	Unidades formadoras de colonia.
<b>UMA</b>	Unidad manejadora de aire



### 3. DEFINICIONES

**Acabado sanitario<sup>1,2</sup>**: a la terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza.

**Análisis de riesgo<sup>1,2</sup>**: al método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de: sistemas, equipos, procesos o calidad de insumos y producto.

**Área<sup>1,2</sup>**: al cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.

**Área aséptica<sup>1,2</sup>**: área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.

**Biocarga<sup>2</sup>**: al nivel y tipo de microorganismos que pueden estar presentes en cualquiera de los elementos de la fabricación (insumos, instalaciones, personal, entre otros).

**Buenas prácticas de fabricación<sup>2</sup>**: al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los medicamentos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

**Calibración<sup>1</sup>**: al conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.

**Calidad<sup>1</sup>**: al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.





**Calificación<sup>2</sup>** : a la realización de pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.

**Calificación de la ejecución o desempeño<sup>1,2</sup>** : a la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.

**Calificación de la instalación<sup>1,2</sup>** : a la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se han instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas.

**Calificación del diseño<sup>1,2</sup>** : a la evidencia documentada que demuestra que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado.

**Calificación operacional<sup>1,2</sup>** : a la evidencia documentada que demuestra que el equipo, las instalaciones y los sistemas operan consistentemente, de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas.

**Condiciones dinámicas<sup>1,2</sup>** : a aquellas en donde la instalación se encuentra funcionando en el modo operativo definido y con el número especificado de personal.

**Condiciones estáticas<sup>1,2</sup>** : a aquellas en las que el sistema de aire se encuentra operando, con el equipo de producción completo e instalado, sin personal presente.

**Control de cambios<sup>1,2</sup>** : a la evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto.

**Criterio de aceptación<sup>1,2</sup>** : a las especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse bajo condiciones de prueba preestablecidas.



**Esclusa<sup>3</sup>**: Espacio cerrado con dos o más puertas, las cuales comunican a uno o más cuartos, con el propósito de controlar el flujo de aire entre los cuartos. Es utilizada para el ingreso y egreso de personal y materiales.

**Limpieza<sup>1,2</sup>**: al proceso para la disminución de partículas no viables a niveles establecidos.

**Muestra<sup>1</sup>**: a la parte o porción extraída de un conjunto por métodos que permiten considerarla como representativa del mismo.

**Muestreador de aire Met One<sup>4</sup>**: Muestreador de aire que determina la concentración de partículas no viables en aire.

**Muestreador de aire Biotest<sup>5</sup>**: Muestreador de aire centrífugo que contiene tiras de agar para que se impacten los microorganismos transportados por el aire.

**PAO<sup>6</sup>**: Poli alfa oleofina.

**Partículas viables<sup>1,2</sup>**: a cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.

**Placas RODAC<sup>7</sup>**: Placas de TSA (Agar soya y tripticaseína) para pruebas de conteo de partículas viables en superficie.

**Peor caso<sup>1,2</sup>**: a la condición o conjunto de condiciones que abarcan límites y circunstancias superiores e inferiores de procesamiento, dentro de procedimientos de operación normalizados, que poseen la mayor oportunidad de falla en el proceso cuando se compara con condiciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente a fallas en el producto o proceso.

**Plan maestro de validación<sup>1,2</sup>**: al documento que especifica la información referente a las actividades de validación que realizará la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas.



**Procedimiento normalizado de operación o Procedimiento<sup>1</sup>** : al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación e incluye: objetivo, alcance, responsabilidad, desarrollo del proceso y referencias bibliográficas.

**Programa de monitoreo ambiental<sup>1,2</sup>** : al establecimiento de una secuencia cronológica de actividades para evaluar el cumplimiento de los parámetros establecidos de partículas viables y no viables en un ambiente controlado.

**Sanitización<sup>1,2</sup>** : a la acción de eliminar o reducir los niveles de partículas viables por medio de agentes físicos o químicos posteriores a la actividad de limpieza.

**Sistemas críticos<sup>1</sup>** : a aquellos que tienen impacto directo en los procesos y productos, y que son: agua, aire (comprimido y ambiental) y vapor limpio.

**Validación<sup>2</sup>**: a la evidencia documentada generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en el conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez.



## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1 VALIDACIÓN.

La validación es resultado de la constante búsqueda del sector farmacéutico por asegurar la calidad de los medicamentos<sup>8</sup>.

En la actualidad la validación ha permitido asegurar la calidad de los productos fabricados, reducir las probabilidades de rechazo y/o reprocesos, optimizar procesos, incrementar competitividad y productividad de la organización y cumplir con las regulaciones oficiales<sup>8</sup>.

Según la FDA de Estados Unidos<sup>9</sup> *“Validación es establecer evidencia documentada que provee con alto grado de seguridad que un proceso específico producirá, de forma consistente un producto que cumpla con sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad”*.

De acuerdo a la Guía de GMP's (Good Manufacturing Practices) de la unión Europea emitida en 1992, *“Validación es la acción de probar de acuerdo con principios de buenas prácticas de manufactura que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema tiende en realidad hacia los resultados esperados”*<sup>10</sup>.

La definición de validación de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana de la Secretaria de Salud NOM-059-SSA1-2006 *“A la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas”*<sup>1</sup>.

Con las definiciones anteriores, se deduce que los principios básicos de la validación se fundamentan en la aplicación y cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación (BPF's) o GMP's (por sus siglas en inglés) para garantizar la calidad de un producto.<sup>11</sup>



## 4.2 COMPONENTES DE LA VALIDACIÓN.

La NOM-059-SSA1-2006 establece que los proveedores, las instalaciones, equipos, sistemas críticos y computacionales que impacten en la calidad del producto, deben estar **calificados** y los métodos analíticos, de limpieza y de producción y acondicionamiento, deben **validarse** al inicio de la operación y terminados antes de la liberación de un producto<sup>1</sup>.

La calificación, se refiere esencialmente al funcionamiento de la maquinaria, equipos, e instrumentos de laboratorio, en los cuales se ha de demostrar experimental y documentalmente que funcionan consistentemente de acuerdo con el uso previsto.

El término de validación es más amplio que el de calificación, tiene un enfoque global ya que cuando se valida un proceso o método se considera que los elementos que conforman el proceso han sido calificados y que se están aplicando en conjunto para la obtención de un resultado<sup>8</sup>.

En la práctica ambos términos a veces son utilizados de forma indistinta, si bien el concepto de validación es más amplio e incluye como componentes temas de calificación. Así por ejemplo la “validación” de una autoclave incluye la Calificación de Diseño (CD), Calificación de Instalación (CI), Calificación de la Operación (CO), Calificación del Ejecución (CE)<sup>10</sup>.

Otro aspecto que vale la pena considerar es el término **calibración** y su uso. Los instrumentos de diversa índole balanzas, termómetros, manómetros etc. tienen incorporados elementos de medición, que controlan su funcionalidad los cuales han de estar calibrados, regularmente y periódicamente con patrones específicos, para asegurar que los parámetros que miden sean correctos<sup>10</sup>.

Por tanto se entiende que al calificar un equipo previamente se tendrá que haber calibrado los instrumentos de medida.

En la Tabla 1, se observa la secuencia que se ha de llevar a cabo en la validación.

*Tabla 1. Secuencia de validación<sup>10</sup>*

Nombre	Aplicación
Calibración ↓ Calificación ↓ Validación	Instrumentos ↓ Aparatos de control Máquinas / Equipos ↓ Procesos (Fabricación, limpieza, análisis etc.) Sistemas (Agua, Aire, Vapor)

### 4.3 CALIFICACIÓN.

Según lo indicado en la NOM-059-SSA1-2006 la calificación de áreas, equipos y sistemas consta de cuatro etapas secuenciales que son:

- Calificación de diseño.
- Calificación de instalación.
- Calificación de operación.
- Calificación de desempeño o ejecución.

#### **a. Calificación de Diseño (CD)<sup>8</sup>**

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

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

Se califica toda la documentación relacionada a nivel plano y diagrama, certificados, entre otros, y sobre esta información se dictamina si procede a la construcción del área, equipo o sistema.



### ***b. Calificación de instalación (CI)<sup>8</sup>***

La Calificación de Instalación se define como: una verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos cumplen con las especificaciones de diseño y que están instalados en forma adecuada para su uso. La CI se realizará en instalaciones, sistemas, equipos nuevos o modificados.

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

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

### ***c. Calificación de Operación (CO)<sup>8</sup>***

La calificación de Operación se define como: una verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos funcionan en forma adecuada de acuerdo a los parámetros de operación con base en el diseño.

La CO para áreas incluirá de forma enunciativa más no limitativa, una verificación del funcionamiento de los servicios y sistemas indicados en la CI de acuerdo a las especificaciones de operación correspondientes, entre ellos:

- ✓ Los contactos eléctricos coinciden con el voltaje especificado por diseño.
- ✓ Al presionar el contacto de iluminación, las lámparas se iluminan y el área está iluminada en forma adecuada.
- ✓ La puerta del área abre y cierra sin dificultad.
- ✓ Una persona puede pasar fácilmente en el espacio diseñado, así como los materiales, y/o equipo que se usan en el área pueden entrar y salir sin dificultad y sin dañar las áreas.



- ✓ Los servicios disponibles en el área funcionan.
- ✓ Cálculo de número de cambios de aire por hora.
- ✓ Velocidad de aire a nivel difusor o filtro HEPA.
- ✓ Prueba de integridad en filtros HEPA.

#### ***d. Calificación de ejecución o desempeño (CE)<sup>8</sup>***

La calificación de ejecución o desempeño se define como una verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos, se desempeñan en forma adecuada de acuerdo a los parámetros específicos del proceso en el que serán utilizados.

La CE para áreas cumplirá con las especificaciones de requerimientos de usuario e incluirá, pero no se limitará, a lo siguiente:

- ✓ Conteo de partículas a nivel de áreas y difusor o filtro HEPA.
- ✓ Temperaturas de áreas.
- ✓ Humedad relativa de áreas
- ✓ Presión diferencial entre las áreas.
- ✓ Biocarga ambiental.

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

Las pruebas se tendrán que realizar en condiciones estáticas y en condiciones dinámicas y en ambas cumplirán con especificaciones.

Finalmente por cada una de las etapas CI, CO y CE existirá un dictamen autorizado. No se puede continuar a la siguiente etapa si no se tiene un dictamen o si este no es aprobatorio. Cualquier no conformidad tendrá que documentarse.



#### 4.4 CLASIFICACIÓN DE ÁREAS SEGÚN SU ESTADO DE OCUPACIÓN<sup>12</sup>.

Se definen tres estados de ocupación en los que se puede clasificar /calificar un área limpia (Ver Figura 1).

- ✓ As built “sin ocupar”: el área se encuentra completa y lista para funcionar, con todos los enlaces y conexiones, sin equipo de producción ni personal.
- ✓ At rest. “en reposo” condiciones estáticas: lista para funcionar, con los equipos de producción “bajo tensión y en operación”, pero sin personal.
- ✓ In operation “condiciones dinámicas” instalación en funcionamiento, con los equipos de producción y el personal trabajando normalmente.

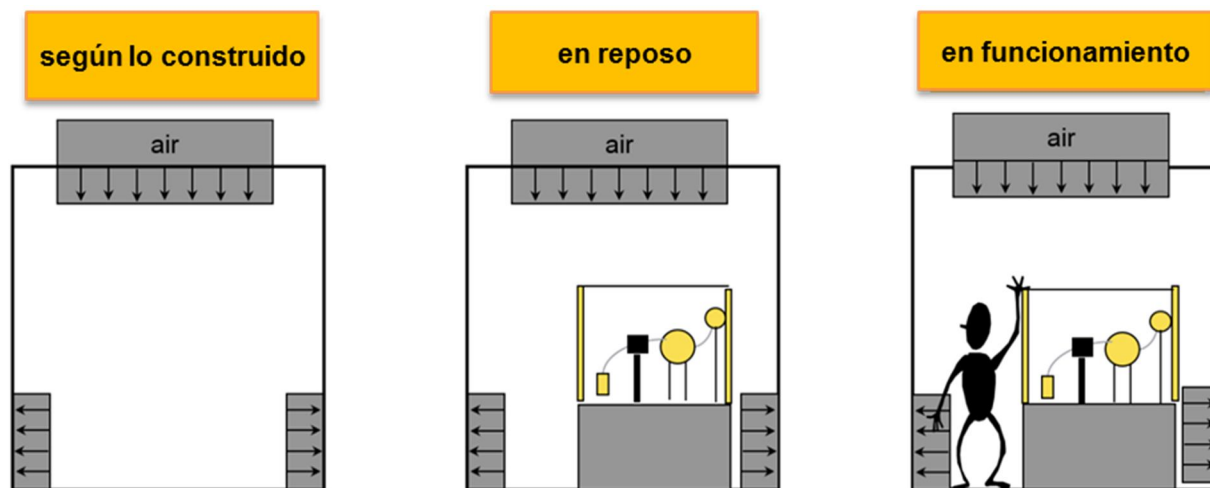


Figura 1. Representación de las áreas de acuerdo a su ocupación.

El nivel de limpieza en operación es el que corresponde a las condiciones necesarias para el “producto”. Los equipos y las personas generan los contaminantes, y las corrientes de convección, que afectan las presentaciones inicialmente correctas que proporciona la instalación en su estado no ocupado<sup>13</sup>.

## 4.5 CLASIFICACIÓN DE ÁREAS SEGÚN SU CONCENTRACIÓN DE PARTÍCULAS NO VIABLES.

Las áreas limpias usadas para la fabricación de medicamentos pueden tener diferentes clasificaciones y funciones de acuerdo a la actividad que ahí se realice, pueden ser utilizadas para preparar componentes no estériles, preparación de materiales en proceso, guardado de equipos, lavado y esterilización de materiales; estos ambientes se diseñan de tal forma que mantienen los flujos de materiales, personal y minimicen el nivel de contaminantes por partículas viables y no viables.

Un área es crítica cuando el producto es expuesto al ambiente haciéndolo vulnerable a la contaminación y poniendo en riesgo su calidad, es por este motivo que la cantidad de partículas en aire se vuelve primordial para controlar la contaminación del área y a su vez asegurar un ambiente limpio y controlado.

La Norma Internacional ISO 14644-1 *Cleanrooms and associated controlled environments Part 1: Classification of air cleanliness*, clasifica las áreas limpias con base al número de partículas no viables que circulan por metro cúbico en un cuarto, está basada exclusivamente en grupos de tamaño de partículas entre  $0.1\mu\text{m}$  y  $5\mu\text{m}$ <sup>14</sup>.

En la Tabla 2 se muestra una representación de las clases de limpieza y concentración de partículas contenidas en el aire.

**Tabla 2.** Clase de partículas contenidas en el aire para áreas limpias<sup>14</sup>

Clasificación	Valor máximo de la concentración de partículas por metro cúbico de aire					
	0.1 $\mu\text{m}$	0.2 $\mu\text{m}$	0.3 $\mu\text{m}$	0.5 $\mu\text{m}$	1 $\mu\text{m}$	5 $\mu\text{m}$
ISO 1	10	2				
ISO 2	100	24	10	4		
ISO 3	1,000	237	102	35	8	
ISO 4	10,000	2,370	1,020	352	83	
ISO 5	100,000	23,700	10,200	3,520	832	29
ISO 6	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293
ISO 7				352,000	83,200	2,930
ISO 8				3,520,000	832,000	29,300
ISO 9				35,200,000	8,320,000	293,000

En el apéndice A de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, “Buenas prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos” se establece los requisitos mínimos necesarios para la clasificación de áreas de acuerdo a su uso, y las características físicas ambientales mínimas necesarias, señalando los parámetros más importantes en la fabricación de medicamentos, entre las cuales se encuentran el número de partículas no viables de 0.5  $\mu\text{m}$  a 5.0  $\mu\text{m}$  y mayores a 5 $\mu\text{m}$  permitidas por metro cubico en condiciones estáticas o dinámicas y su frecuencia mínima de monitoreo; también el número de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) por metro cubico y su frecuencia de monitoreo; así como, velocidad y cambios de aire por hora, la eficiencia de los filtros que se deben utilizar de acuerdo al uso del área, presión diferencial, temperatura y humedad relativa de cada tipo de área y la vestimenta adecuada para cada área<sup>1</sup>. Ver Tabla 3.

#### NOTAS Tabla 3:

1. El conteo de partículas puede ser realizado durante la operación, sin embargo, es recomendable realizarlo en condiciones estáticas de acuerdo a la clasificación establecida en ISO 14644 ISO 14644-1.
2. El requisito y límite dependerán de la naturaleza de las operaciones que se realicen en ella.
3. Podrá ser realizado al menos en clase C siempre y cuando se soporten con estudios de validación.
4. Podrá ser realizado al menos en clase D siempre y cuando se soporten con estudios de validación.
5. Esta frecuencia aplica para condiciones de producción en las áreas. De lo contrario referirse al numeral 9.5.4.12.
- \* O mayor cuando las características del producto, proceso o área lo requiera.
- # Placa de sedimentación, con exposición no mayor de 30 minutos por placa por el tiempo que dure la operación.
- ## Huella de 5 dedos en placa de contacto.
- n.a. No aplica.

**Tabla 3. Apéndice A de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006<sup>1</sup>**

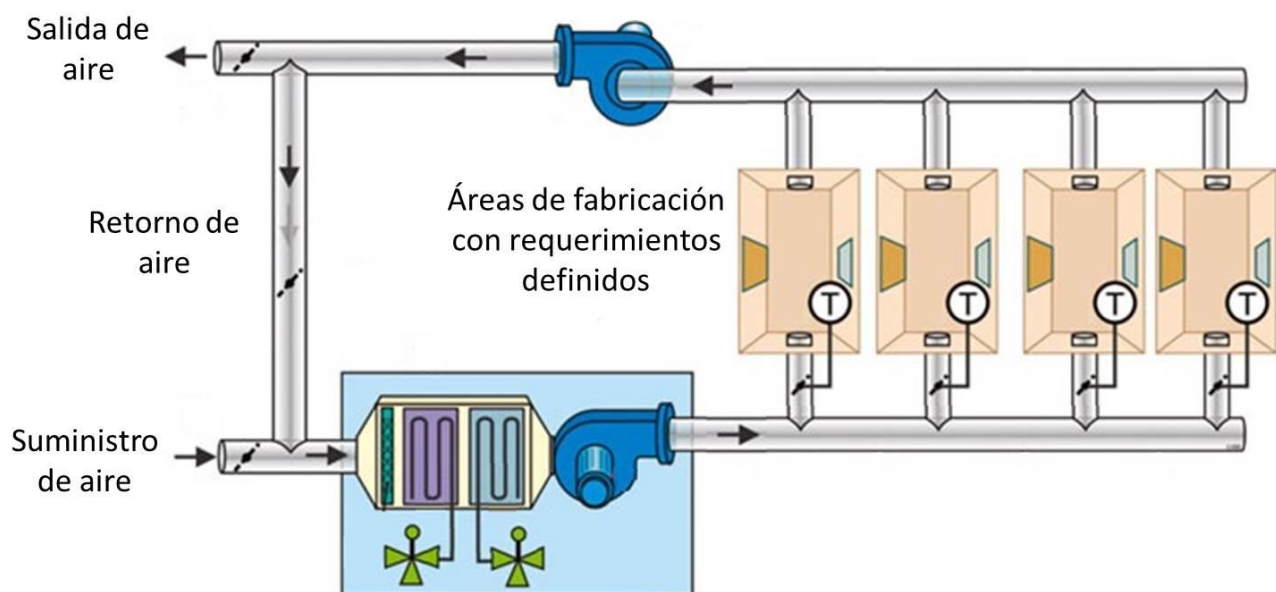
Clase	Ejemplos de Procesos	Partículas no viables /m <sup>3</sup>		Frecuencia de monitoreo	Partículas viables		Velocidad y cambios de aire	Retención de partículas > 0.5 µm	Presión diferencial, flujos de aire, temperatura y humedad	Vestimenta
		Condiciones Estáticas/Dinámicas <sup>1</sup>			(UFC)	Frecuencia de monitoreo <sup>5</sup>				
		(0,5-5µm)	>5 µm							
<b>A</b>	Preparación y llenados asépticos Llenado de soluciones parenterales con esterilización terminal <sup>3</sup> Pruebas de esterilidad Muestreo, pesado y surtido de componentes estériles Llenado de productos biológicos	≤3520 / ≤3520	29/29	Por turno de producción	≤1/m <sup>3</sup> o ≤1/placa # ≤1/huella ##	Diaria/ Turno de producción	Flujo vertical laminar 0,3 m/s Flujo horizontal laminar 0,45 m/s + 20%	Filtros terminales ≤ 99,997 % eficiencia	≥15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada 18 °C a 25 °C 30 a 65 % HR.	Uniforme para área aséptica estéril, cofia, cubrebocas, cubrezapatos guantes y goles.
<b>B</b>	Entorno de clase A para productos que no llevan esterilización terminal. Corredores sépticos Esclusas a cuartos de llenado Cuartos vestidores para áreas clase A	≤35200 / ≤3 520 000	0/ 2 930	c/ 6 meses	≤10/m <sup>3</sup> o ≤5/placa # ≤5/huella ##	Diaria / Turno	n.a. / ≥20 /h	Filtros terminales ≤ 99,997 % eficiencia	≥15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada 18 °C a 25 °C 30 a 65 % HR.	Igual que en el A.
<b>C</b>	Preparación de soluciones para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elementos de sistema de cierre contenedor <sup>4</sup> Entorno de clase A para productos que llevan esterilización terminal	≤35200 / ≤3 520 000	2 930 / 29 300	c/ 6 meses	≤100/m <sup>3</sup> o ≤50/placa #	Semanalmente	n.a. / >20 /h	Filtros terminales ≤ 99,997 % eficiencia	≥10 Pa con 18 °C a 25 °C 30 a 65 % HR.	Uniforme limpio, cabello y barba/bigote cubierto.
<b>D</b>	Almacenamiento de accesorios después del lavado Pasillos a clase C Cuartos de acceso a las áreas de aisladores Cuartos incubadores	≤ 3 520 000 / 2 no definido	29 300 / 2 no definido	c/ 6 meses	≤200/m <sup>3</sup> o ≤100/placa #	Mensualmente	n.a. / 10 /h	95 %	≥5 Pa	Uniforme limpio, cabello y barba/bigote cubierto.
<b>E</b>	Preparación de formas farmacéuticas No estériles Envasado primario de formas orales Muestreo pesado y surtido de componentes no estériles Preparación y llenado de formas tópicas (rectales, vaginales) no estériles.	Deben ser definidos por cada establecimiento con base en los resultados de su programa de monitoreo ambiental <sup>6</sup>			200/m <sup>3</sup> o 100/placa #	Mensualmente	n.a. / 10 /h	95 % eficiencia	Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes, con T y HR controladas de acuerdo a las características específicas del proceso y producto, las cuales no deben de exceder de 25 °C y 65 % HR.	Uniforme limpio, cabello y barba/bigote cubierto cubrebocas y guantes.
<b>F</b>	Empaque secundario Áreas técnicas dentro de la producción		n.a.		n.a.	n.a.	n.a. / 10 /h	85 % eficiencia	Presión negativa donde se generan partículas con respecto a los cuartos adyacentes	Uniforme de planta limpio, cabello cubierto
<b>G</b>	Almacén Laboratorio de control de calidad		n.a.		n.a.	n.a.	n.a. / 6 /h sólo para laboratorios de control	n.a.	n.a. Presión negativa respecto a las áreas de producción y presión positiva respecto al ambiente externo	Ropa de seguridad

Por lo tanto el sistema de aire juega una parte importante en la clasificación de las áreas limpias así como en la calidad de los productos y se califica de manera simultánea con las áreas de fabricación.

#### 4.6 SISTEMA DE AIRE.

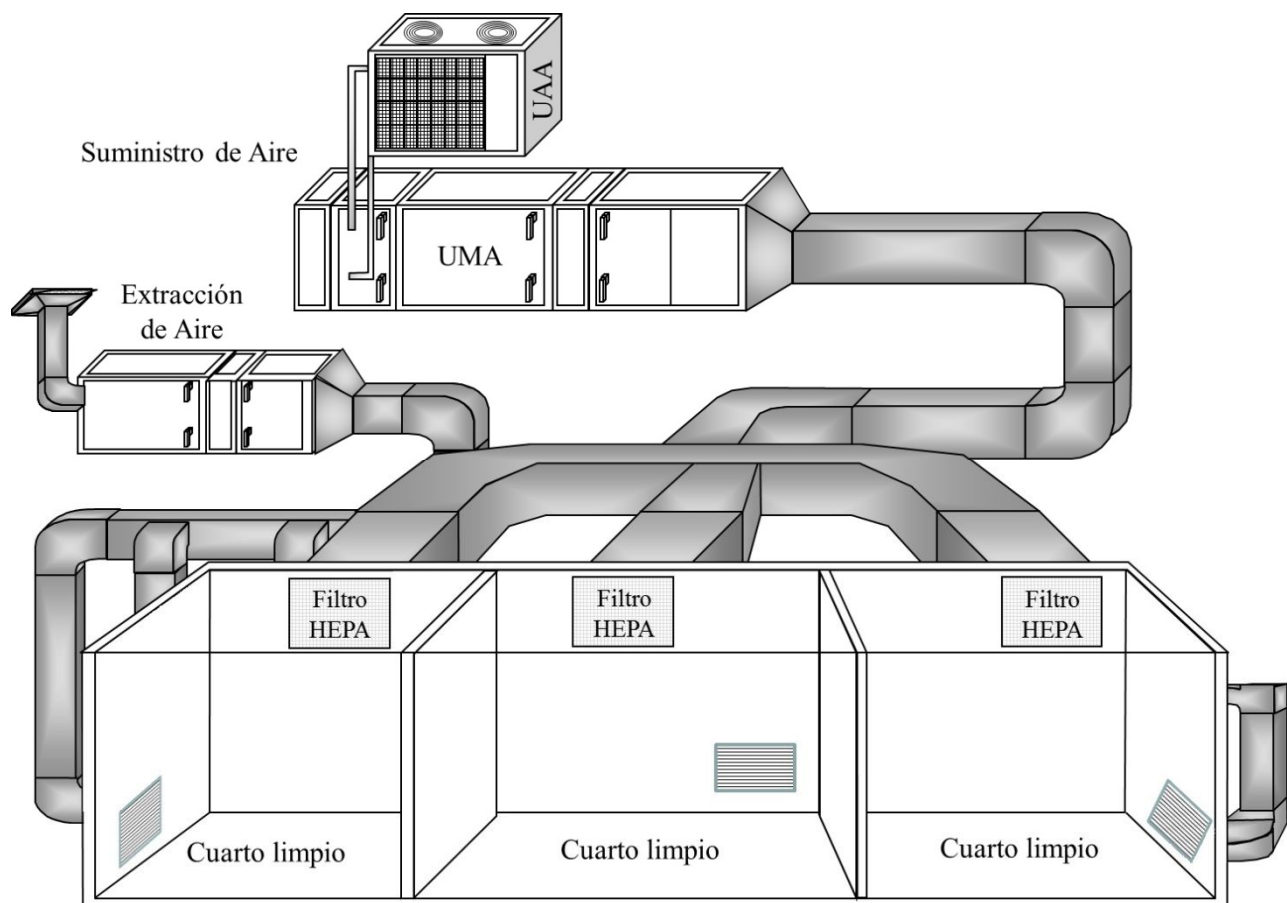
El sistema de ventilación y aire acondicionado (HVAC) al igual que el aire comprimido, agua purificada, agua para inyectables vapor limpio y sistemas de drenaje son considerados como sistemas críticos, por tener un impacto directo en los procesos y/o productos, la validación de estos sistemas tiene la finalidad de demostrar mediante la evidencia documentada, que todos ellos cumplen con las especificaciones y que son factibles para su aplicación en el desarrollo de las actividades de manufactura de los productos.

El sistema de aire ambiental tiene como objetivos principales reducir al mínimo el riesgo de contaminación microbiana, contaminación por partículas durante la fabricación, contaminación cruzada, y mantiene las condiciones ambientales que eviten un daño en el proceso así como proporciona condiciones de confort al personal<sup>10</sup>. Ver Figura 2.



*Figura 2. Objetivos de un sistema de aire*

El sistema HVAC está compuesto de UMAs, tanto de inyección como de extracción; una unidad enfriadora de aire; las cuales proporcionan aire a través de ductería, entre las que se encuentran filtros que van reduciendo el número de partículas que aporta el aire exterior hasta llegar a los filtros terminales de alta eficiencia (HEPA), capaces de reducir casi en su totalidad el número de partículas (99.97% y 99.997% de eficacia), evitando así posibles fuentes de contaminación por partículas. Figura 3. Sistema HVAC



**Figura 3.** Ejemplo del sistema HVAC

También es el encargado de proporcionar a las áreas de fabricación las condiciones de temperatura, humedad, cambios de aire por hora, presión diferencial y pureza del aire requeridas según el proceso o actividad que se lleve en las mismas.



## 4.7 REQUISITOS AMBIENTALES DE ÁREAS LIMPIAS.

Los principales factores y parámetros ambientales a considerar en las áreas limpias farmacéuticas según la NOM-059-SSA1-2006, son:

- a. Temperatura y Humedad.
- b. Presión Diferencial.
- c. Velocidad de aire y cambios de aire por hora.
- d. Pruebas de integridad de los filtros, fugas y eficiencias en filtros HEPA.
- e. Monitoreo ambiental
  - Partículas No viables
  - Partículas viables en aire y superficies.

### ***a. Temperatura y Humedad Relativa***

Tanto la temperatura como la humedad relativa deben controlarse y mantenerse dentro de especificaciones de diseño descritas para los diferentes tipos de áreas. La experiencia indica, que cualquier falla en el control de la temperatura y humedad puede ocasionar graves problemas en el bienestar de una planta farmacéutica. Por ejemplo una temperatura y humedad excesiva dentro de un área, puede favorecer el crecimiento de algún microorganismo aumentando así la posibilidad de contaminación<sup>13</sup>.

La temperatura ambiente puede ser un parámetro crítico para las operaciones abiertas y cerradas, donde la calidad, eficacia o estabilidad del producto o proceso se ve afectado<sup>3</sup>.

La humedad del ambiente puede afectar a los productos expuestos o materiales que sean sensibles a la humedad<sup>3</sup>.

La medición de estos parámetros se realiza mediante un termohigrómetro digital calibrado. Los intervalos de temperatura podrán encontrarse entre 18°C a 25°C y la humedad relativa entre 30% a 65% de acuerdo a la NOM-059-SSA1-2006 para áreas clase "C".

Especificaciones diferentes de temperatura y humedad son aceptables siempre y cuando cumplan con los requisitos de clase de área en los recuentos de partículas viables y no viables y la calidad del producto no se vea afectada negativamente<sup>15</sup>.

### ***b. Presión diferencial***

La importancia de mantener la presión diferencial en las áreas limpias dentro de intervalos especificados en los planos de diseño es muy importante, ya que un cambio del flujo de aire puede ser ocasionado si las presiones relativas de las áreas están perturbadas, lo cual puede originar que aire contaminado en una zona no controlada circule dentro de un cuarto limpio<sup>16</sup>.

La regulación de las presiones se consigue controlando la velocidad del aire que entra y sale del área y a su vez mediante la regulación de los cambios de aire. De esta manera se genera un diferencial de presión entre las áreas.

Existen instrumentos para el monitoreo de presión diferencial, ejemplos de ello son los manómetros magnehelic, los cuales evalúan en términos de pulgadas de agua u otra escala conveniente la presión diferencial de un cuarto. Dichos instrumentos son usados ya que son muy exactos y sensibles a pequeños cambios de presión diferencial. Todos los instrumentos utilizados durante la calificación deben estar previamente calibrados.

La presión diferencial deberá ser negativa o positiva con respecto a las áreas de producción, es uno de los parámetros más críticos para evitar la contaminación cruzada, pues permite que el aire actúe como barrera mediante el barrido de las zonas<sup>15</sup>.

La FDA señala que el criterio importante no es el tamaño del diferencial de presión, pero si la habilidad del sistema HVAC de mantener un flujo de aire uniforme desde los espacios más positivamente presurizados hacia los menos presurizados.

La presurización positiva de cuartos limpios con respecto a los espacios adyacentes es "obligatoria". La presión diferencial del flujo aire debe ser negativa donde se generan polvos para evitar que estos salgan del área y contaminen a otras<sup>3</sup>.

En general se ha de contemplar que las áreas de fabricación y acondicionamiento, donde el producto se encuentra expuesto al medio ambiente debe existir un flujo de aire de las zonas más limpia a las menos limpias. Por ello debe asegurarse un gradiente de presión de aire en estas áreas hacia las del exterior<sup>3</sup>.





### ***c. Velocidad de aire y cambios de aire por hora.***

Por medio de esta prueba se determina la velocidad de salida del aire a través de los difusores de inyección, filtros terminales así como las rejillas de extracción y/o colectores de polvos. La prueba es realizada con un anemómetro digital calibrado.

Se coloca un anemómetro digital a una distancia de 15 centímetros del filtro, se mide la velocidad de aire y se verifica que la velocidad del aire suministrado se encuentre dentro de un intervalo establecido requerido para satisfacer los cambios de aire<sup>17</sup>.

Los datos obtenidos de velocidad de flujo son usados para el cálculo del número de cambios aire por hora, que asegura el flujo unidireccional y el funcionamiento eficaz del Sistema HVAC.

Para el cálculo de los cambios de aire por hora se necesitan datos que se obtuvieron de la velocidad de flujo promedio de inyección, volumen del área y la superficie de cada uno de los difusores obtenidos durante la prueba<sup>17</sup>.

La fórmula para calcular el número de cambios de aire por hora se indica en la Ec. (1) y/o Ec. (2):

$$\text{Cambios de Aire por Hora} = \frac{(\text{m}^3 / \text{seg}) \times (3600 \text{ seg} / \text{h})}{\text{Volumen total del área en m}^3} \quad (1)$$

$$\text{Cambios de Aire por Hora} = \frac{(\text{ft}^3 / \text{min.}) (60 \text{ min.} / \text{h}) (0.028 \text{ m}^3 / \text{ft}^3)}{\text{Volumen total del área en m}^3} \quad (2)$$

El número de cambios de aire por hora requeridos debe estar basado en las condiciones de temperatura, humedad relativa, presurización, control de partículas que las especificaciones del área así lo requiera<sup>15</sup>.



#### ***d. Prueba de integridad, fugas y eficiencias en filtros HEPA***

El objetivo de esta prueba es verificar que el filtro no esté roto, que se encuentre bien ajustado en su marco de soporte y que tenga la eficiencia indicada por el fabricante.

Un método muy utilizado para certificar la integridad de la instalación de los filtros consiste en utilizar un aerosol polidisperso, creado a partir de burbujear aire a través de dioctil ftalato líquido (DOP), este aerosol se introduce a la entrada de los ductos y se monitorea hasta su completa salida del otro lado con una sonda<sup>19</sup>.

Esta prueba es útil para identificar posibles fugas ocasionadas por daños en el manejo o en la construcción de los filtros. De esta manera es posible reparar las pequeñas fugas (menores al 3% o 5% respecto del tamaño del filtro) encontradas, utilizando un agente adecuado a fin de no remover el filtro<sup>6</sup>.

Cada filtro y cada instalación deben ser probadas de esta forma antes de poder considerarse como calificada desde el punto de vista de la limpieza del aire suministrado. Así mismo cabe destacar que todas las mediciones y pruebas son llevadas a cabo en base a protocolos escritos correspondientes para Cl o CO<sup>6</sup>.

La FDA aprueba dos tipos de partículas para probar filtros tipo HEPA<sup>19</sup>.

- Dioctil ftalato (DOP)
- Poli alfa olefina Emery 3004 (PAO)

Mientras que el método de fotometría es el más seguro de los procedimientos para encontrar y calificar las fugas en el sistema de filtros HEPA.

El DOP es sospechoso como sustancia cancerígena, aunque la FDA todavía aprueba su uso a pesar de las objeciones de muchas personas dentro de la industria.

Las Investigaciones del ejército de EE.UU. y laboratorios privados han desarrollado un compuesto, el Poli alfa olefina, que puede ser usado como prueba para filtros HEPA instalados.

Las conclusiones acerca del Poli alfa olefina Emery 3004, son las siguientes<sup>19</sup>:

1. Actúa también como el DOP en máquinas de penetración de aire caliente y muchas otras máquinas.
2. Es barato y fácil de adquirir.
3. Es rápidamente identificado en los productos derivados del petróleo.
5. Es anticorrosivo, limpio para trabajar, libre de impurezas naturales, térmicas y estables.
6. No es mutagénico y seguro para trabajar con él.

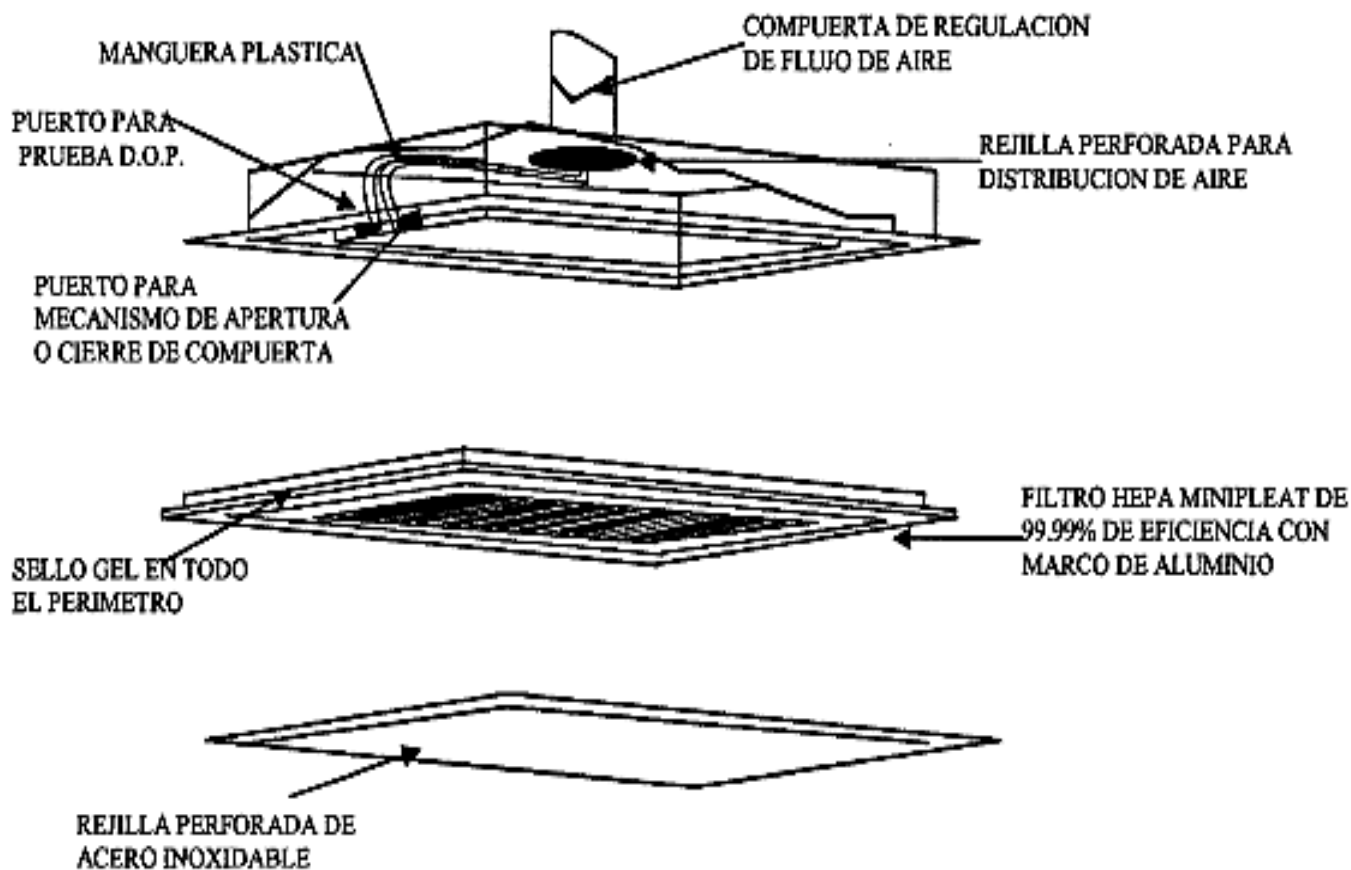


Figura 4. Esquema de instalación de filtros HEPA terminales.

### **e. Monitoreo Ambiental**

Uno de los requerimientos esenciales en la calificación de las áreas limpias es sin duda la clasificación de ellas, requisito obligatorio para la industria farmacéutica de acuerdo a la normatividad nacional, NOM-059 y/o normas internacionales como la ISO 14644. Por lo que esta clasificación deberá de realizarse de acuerdo a los productos y procesos que se llevan a cabo dentro de ellas, Alcon Laboratorios ha definido el tipo de clasificación de sus áreas limpias para la fabricación de productos oftálmicos y seleccionado en el intervalo de partículas de 0.5  $\mu\text{m}$  a 5.0  $\mu\text{m}$  y  $> 5\mu\text{m}$  para dar cumplimiento a la normatividad para este tipo de procesos, el presente trabajo está enfocado solo a los cuartos con clasificación “C”.

Nota: El alcance de esta calificación solo contempla la verificación de la clasificación actual, los cálculos para la clasificación inicial fueron abordados en protocolos anteriores<sup>20</sup>.

Para el cumplimiento de los requisitos de clasificación “C”, con los procedimientos vigentes y las condiciones indicadas se deberán de verificar el cumplimiento de los siguientes criterios<sup>14</sup>:

- Utilizar instrumentos calibrados.
- Calcular el promedio de las concentraciones de partículas, el cual no deberá de sobrepasar los límites de la clasificación establecida.
- El número de puntos de muestreo deberá de cumplir con lo indicado en la ISO 14644-1; donde el número mínimo de puntos de muestreo se calcula según la fórmula de la Ec (3):

$$N_L = \sqrt{A} \quad (3)$$

Donde:

$N_L$  es el número mínimo de puntos de muestreo (redondeado a un número entero).

$A$  es la superficie del cuarto o zona limpia en metros cuadrados.



- Los puntos de muestreo deberán de encontrarse distribuidos de forma simétrica en toda la superficie del cuarto y estar situados a la altura de la actividad de trabajo, se pueden considerar muestras adicionales a petición del área de validación, pero estas posiciones deberán de considerarse críticas y estar basadas en un análisis de riesgo<sup>14</sup>.
- Los resultados de todos los monitoreos se deberán de documentar de una forma comprensible y registrando el cumplimiento o no cumplimiento a si como cualquier aclaración. El reporte deberá de incluir lo siguiente<sup>14</sup>:
  - Nombre, lugar y fecha del ensayo
  - Referencia con número y año de publicación
  - Clara identificación del cuarto o zona de prueba, así como indicar las coordenadas del punto de muestreo.
  - Los criterios de aceptación para el cuarto, incluyendo la clasificación, condiciones de funcionamiento relevantes y el tamaño de partículas consideradas.
  - Detalles del procedimiento de ensayo utilizado con cualquier condición especial o desviación al procedimiento, identificando los instrumentos utilizados y sus certificados de calibración vigentes.
  - Los resultados del ensayo, incluyendo datos de la concentración de partículas para todas las coordenadas de toma de muestras.

De acuerdo a lo indicado en el Apéndice A (Normativo) de la NOM-059-SSA1-2006 para la calificación de las áreas se contempla un monitoreo ambiental que se encuentra dividido en el conteo de:

- *Partículas No Viabiles*
- *Partículas viabiles en aire y superficies.*



➤ *Partículas No Viables*

La verificación de la clasificación de la clase C de los cuartos seleccionados se realiza con un contador de partículas óptico que cuantifique partículas en el intervalo de 0.5  $\mu\text{m}$  a 5.0  $\mu\text{m}$  y  $> 5\mu\text{m}$ , de acuerdo al criterio establecido para cuartos clase C<sup>18</sup>.

El equipo deberá de contar con un dispositivo para indicar y registrar el número y tamaño de partículas contenidas en el aire, con capacidad de diferenciar el tamaño de partículas de la concentración total de partículas para la clase C, así como un sistema adecuado para la toma de muestra<sup>21</sup>.

Calibración del equipo: El equipo deberá de contar con su certificado de calibración, frecuencia de calibración y procedimiento normalizado de operación<sup>22</sup>.

Previo a la toma de muestras se deberá de verificar que todas las instalaciones que forman parte del cuarto estén terminadas y funcionando de acuerdo a la especificación prevista en el protocolo de calificación<sup>21</sup>.

Antes del muestreo el equipo deberá de montarse, limpiarse y/o sanitizarse de acuerdo al procedimiento de muestreo de rutina<sup>21</sup>.

La fijación del caudal de aire de cada muestra deberá de ser el suficiente de forma que se detecten como mínimo 20 partículas de acuerdo a lo indicado en la ISO 14644-1, el caudal de aire medido en cada punto de muestreo debe ser como mínimo 2 litros con un tiempo de muestreo mínimo de 1 minuto en cada punto.

Nota: Un minuto de muestreo equivale a 1  $\text{ft}^3$  (28 litros/ minuto).

La probeta de toma de muestra se deberá de colocar en el flujo de aire, si la dirección del flujo no está controlada o varía (por ejemplo es turbulento) la entrada de la probeta se deberá de colocar en posición vertical hacia arriba<sup>14</sup>.



### *Registro de resultados<sup>18</sup>.*

Todos los resultados en forma de concentración de partículas de los respectivos tamaños considerados ( $0.5 \mu\text{m}$  a  $5.0 \mu\text{m}$  y  $> 5\mu\text{m}$ )

El valor medio de los datos para cada tamaño de partícula.

### *Interpretación de resultados<sup>14</sup>.*

De acuerdo a la ISO 14644-1 un cuarto limpio corresponde con la clase de limpieza de aire, cuando el promedio de las concentraciones de partículas medidas en cada punto de toma de muestra y cuando sea aplicable, si aplicando el límite superior de confianza  $(1-\alpha)=95\%$  calculado, no exceden de los límites de la concentración determinada.

Si los resultados del ensayo no cumplen con la clase del aire fijada, pueden ser repetidos ensayos adicionales en puntos de toma de muestra repartidos simétricamente. Los resultados del nuevo cálculo incluyendo datos de los puntos de toma de muestra adicionales serán definitivos.

*Nota: Este proyecto es una verificación de la clasificación de los límites especificados en la NOM-059-2006 para áreas limpias clase "C".*

### *Desviaciones<sup>14</sup>*

El resultado del cálculo del límite superior de confianza para un nivel de confianza  $(1-\alpha)=95\%$  puede no coincidir con la designación de la clase establecida.

Si el no cumplimiento es causado por un único valor resultante de una medición errónea (causado por error de procedimiento o funcionamiento anómalo del equipo) o por una inusual baja concentración de partículas (debido a una excepcional limpieza del aire) la desviación puede ser excluida del cálculo, suponiendo que:

- a) El cálculo se repetirá, incluyendo todos los puntos de toma de muestras.
- b) Como mínimo tres valores de la medición permanecen en el cálculo.
- c) No más de un valor medido se excluye del cálculo.
- d) La posible causa de la medición errónea o la baja concentración de partículas se ha de documentar y aceptar tanto por el cliente como por el suministrador.



*Nota: Valores dispersos de las concentraciones de partículas en todos los puntos de muestra pueden ser razonables e incluso intencionales dependiendo de la naturaleza de los procesos que se llevan a cabo en el área<sup>14</sup>.*

➤ *Partículas viables en aire y superficies.*

Los microorganismos llamados en este caso partículas viables, pueden introducirse a los cuartos limpios y estar presentes en el aire o superficies, esto es sin duda un riesgo potencial de contaminación para los procesos o productos fabricados en estos cuartos, al igual que las partículas no viables existen requerimientos que deberán de ser cumplidos para cada clase de cuarto o área limpia.

Existen diversidad de métodos y equipos para el monitoreo de partículas viables, para ello deberán de seguirse los procedimientos y equipos que de rutina el laboratorio de Control Microbiológico utiliza para dichos muestreos.

*Nota: Esta calificación maneja los siguientes límites: para superficies  $\leq 50$  UFC/25cm<sup>2</sup>, para pisos  $\leq 100$  UFC/25cm<sup>2</sup> y para aire  $\leq 100$  UFC/m<sup>3</sup> (El volumen de muestreo para partículas viables debe ser como mínimo 1 metro cúbico de aire en cada punto).*

Para el cumplimiento de los requisitos de clasificación “C” para el monitoreo de partículas viables se verifican los siguientes criterios:

Utilizar equipos de monitoreo de aire calibrados, contar con su certificado de calibración, frecuencia de calibración y procedimiento normalizado de operación<sup>22</sup>.

Todos los materiales deberán de cumplir con los requisitos de esterilidad y control de calidad de los medios de cultivo correspondientes, entre ellos uno de los más importantes el de promoción de crecimiento, de no ser así los resultados no tendrán validez, deberán de documentarse dichas pruebas<sup>18</sup>.





Previo a la toma de muestras se deberá de verificar que todas las instalaciones que forman parte del cuarto estén terminadas y funcionando de acuerdo a la especificación prevista en el protocolo de calificación<sup>21</sup>.

Antes del muestreo el equipo y/o materiales deberán de montarse, limpiarse y/o sanitizarse de acuerdo al procedimiento de muestreo de rutina<sup>21</sup>.

#### *Registro de resultados<sup>18</sup>.*

Todos los resultados en forma de concentración de partículas de los respectivos tipos de monitoreo de superficies y aire.

#### *Interpretación de resultados<sup>18</sup>.*

El cuarto limpio corresponde con la clase de limpieza de aire, cuando todos los resultados de partículas viables en superficies y aire no exceden de los límites de la concentración indicada en los protocolos de calificación.

Finalmente en base a los resultados obtenidos del monitoreo ambiental se deberá de hacer un análisis de los puntos con mayor número de partículas no viables, biocarga más alta y zonas de riesgo para determinar los puntos críticos y así hacer la recomendación de puntos a muestrear de manera rutinaria. El área de Control Microbiológico deberá de hacer un análisis estadístico de acuerdo a la frecuencia determinada de los resultados microbiológicos para determinar si se mantienen los resultados microbiológicos y detección de cualquier tendencia que evidencie el riesgo de situaciones fuera de control<sup>21</sup>.



## 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La *Norma Oficial Mexicana* NOM-059-SSA1-2006 menciona que cuando existan cambios críticos que impacten la calidad del producto, se detecten tendencias desfavorables o se excedan cinco años respecto a los estudios originales debe llevarse a cabo una nueva calificación o validación.

Es por este último motivo se llevó a cabo la calificación del sistema HVAC (calentamiento, ventilación y aire acondicionado) existente para las áreas limpias enunciadas en este trabajo y así generar la evidencia documentada que asegure el mantenimiento de las condiciones validadas.



## 6. OBJETIVOS

### **OBJETIVO GENERAL**

Realizar la calificación de instalación, operación y desempeño del sistema HVAC que da servicio a las áreas de fabricación para la manufactura de productos oftálmicos en la planta farmacéutica.

### **OBJETIVOS PARTICULARES**

- ✓ Generar los protocolos de calificación de instalación, operación y desempeño para las áreas de fabricación clase C especificadas en el plan maestro de validación del 2011.
- ✓ Hacer una revisión bibliográfica retrospectiva de la instalación del sistema HVAC así como recopilar y revisar la vigencia de los documentos ya existentes con el objeto de evaluar la calificación de instalación.
- ✓ Describir los requerimientos mínimos necesarios establecidos en los estándares corporativos y regulaciones sanitarias oficiales nacionales para realizar la calificación de instalación, operación y desempeño del sistema HVAC que da servicio las áreas de fabricación clase C.
- ✓ Aplicación y cierre de los protocolos de calificación para las áreas de fabricación clase C especificadas en el plan maestro del 2011 concluir acerca de los resultados obtenidos y recomendar los puntos de muestreo de partículas No-viables y Viables derivados de los resultados de la aplicación de los protocolos de calificación.



## 7. HIPÓTESIS

Si se demuestra mediante la realización y cumplimiento de las pruebas indicadas en los protocolos de calificación de instalación, operación y desempeño del sistema HVAC que las áreas limpias cumplen con los requerimientos establecidos para una clase “C” garantizando resultados reproducibles y consistentes, se dará cumplimiento a lo establecido en la NOM-059 SSA1-2006 y estándares corporativos referente a esta clase de áreas.



## 8. MATERIALES Y EQUIPOS

Se utilizó el siguiente material, equipos y reactivos para ejecutar las pruebas descritas en los protocolos de calificación de las áreas de fabricación clase “C”:

### ***MATERIALES***

- ✓ Hielo seco o Tetracloruro de carbono grado reactivo.
- ✓ Placas rodac con agar soya tripticaseina lecitina tween 20.
- ✓ Tiras para biotest con agar soya tripticaseina lecitina tween 20.

### ***EQUIPOS E INSTRUMENTOS***

- ✓ Anemómetro.
- ✓ Manómetros de presión diferencial (Magnehelics).
- ✓ Muestreador de aire, contador de partículas MET ONE.
- ✓ Termohigrómetro.

Todos los instrumentos críticos de medición involucrados durante la ejecución de los protocolos deberán contar con su calibración vigente de acuerdo con sus respectivos procedimientos normalizados de operación. La documentación de calibración deberá encontrarse ubicada en los archivos de cada instrumento. El reporte técnico de los muestreadores de aire, contadores de partículas y los sensores que requieran calibración, las fechas vigentes de calibración y las fechas de la próxima calibración deberán ser listados en este reporte.



## 9. METODOLOGÍA

De acuerdo a lo indicado en el plan maestro de validación se solicitó un número de documento al departamento de aseguramiento de calidad para cada protocolo de las siguientes áreas a calificar clase “C” que forman parte de este proyecto:

- a) Cuartos de Fabricación
  - ✓ Ordenes Surtidas.
  - ✓ Oftálmicos 2.
  - ✓ Oftálmicos 3.
  - ✓ Oftálmicos 4.
- b) Cuarto de Guardado de Equipo Limpio.
- c) Cuarto de Preparación de Equipo para Esterilizar.
- d) Cuarto de la Autoclave No Estéril.

Al ejecutar los protocolos se llevará a cabo el estudio de calificación de las áreas a limpiar y determinar si son capaces de mantener un ambiente limpio y controlado clase “C”. Para ello se verificará la funcionalidad el sistema de aire HVAC, que será garantizado por la evaluación de las condiciones ambientales utilizando un plan de monitoreo de partículas viables, partículas no viables, presión diferencial, temperatura y humedad relativa en condiciones estáticas y dinámicas.

Las actividades y pruebas realizadas se encuentran de manera independiente en sus respectivos protocolos de calificación.

Las actividades y pruebas a realizar en la calificación se desglosan en el siguiente esquema:

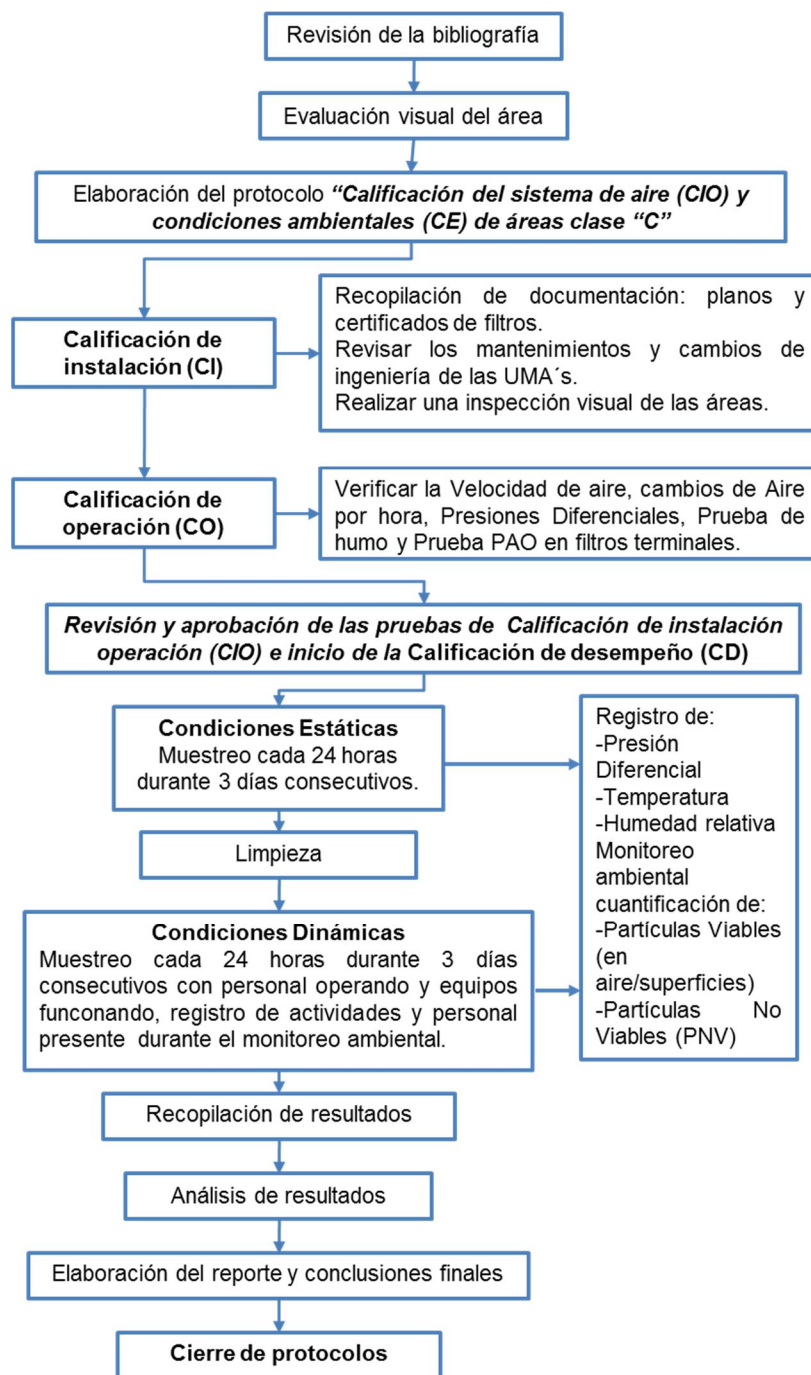


Figura 5. Esquema general de la ejecución de los protocolos de calificación para cuartos limpios clase "C".



1. La **calificación de instalación**: quedará dividida en calificación del sistema de aire y calificación de área.
  - a) En la calificación del sistema de aire se verificaran
    - Que los planos arquitectónicos, de unidades manejadores de aire y flujo de aire y diferenciales de presión se encuentren vigentes y autorizados. Ejemplo de planos Anexo 1.
    - Partes del sistema ya instalado y/o modificado que conforman las unidades manejadoras de las áreas, realizar una inspección técnica de los componentes ya instalados y se documentará en los formatos correspondientes Ejemplo de formato para el registro de las características técnicas de los equipos Anexo 2.
    - Se verificará por medio de una revisión retrospectiva los mantenimientos y cambios de ingeniería, documentar y verificar que no se han realizado cambios significativos a los elementos principales que conforman la unidad manejadora de aire (UMA), unidad acondicionadora de aire (UAA), y ductería que dan servicio de inyección y extracción de aire al área. Ejemplo de formato para registro de cambios de ingeniería y mantenimientos Anexo 3.
    - Verificar que todos los instrumentos empleados durante la calificación (magnehelics, sensores de temperatura, u otro instrumento empleado en la medición de cualquier magnitud que influya en la evaluación del sistema) se encuentren calibrados y dentro de especificaciones.
    - Documentar la existencia de los filtros HEPA en las unidades manejadoras de aire que dan servicio a los cuartos de guardado de equipo limpio y cuarto de la autoclave lado no estéril.
  - b) En la calificación del área realizar una inspección visual contra lista de verificación de los componentes principales (acabados de paredes, techo, luminarias, puertas, ventanas, etc.) que conforman las instalaciones de las áreas. Ejemplo de lista de verificación del área Anexo 4.



2. La **calificación de operación** se verificará realizando las siguientes pruebas:

- *Presión diferencial*: tomar lecturas de presión diferencial, las cuales deberán concordar con las especificaciones establecidas con el fin de asegurar los flujos de aire entre las áreas. Ejemplo de tabla para el registro de presión diferencial durante la calificación de operación Anexo 5.
- *Velocidad de aire*: Colocar un anemómetro digital a una distancia de 15 centímetros del difusor, medir la velocidad de aire y verificar que la velocidad del aire suministrado se encuentre dentro de un intervalo establecido, requerido para satisfacer los cambios de aire.
- *Cambios de aire por hora (c/h)*: Verificar que los cambios de aire por hora sean mayores a 20. Medir la velocidad de salida del aire en cada difusor (o rejilla de inyección) del área. Obtener el volumen en pies cúbicos por minuto (CFM) totales, o en metros cúbicos por hora ( $m^3/h$ ). Calcular el número de cambios de aire por hora mediante la fórmula de la Ec. (1) y/o Ec (2).
- *Prueba de humo*: Se verifica que las rejillas y/o difusores ubicados dentro de las áreas extraigan o inyecten aire según sea el caso. La prueba puede ser realizada con hielo seco o tetracloruro de carbono grado reactivo. Ejemplo de tabla para el registro de hallazgos encontrados Anexo 6.  
Con tetracloruro de carbono grado reactivo impregnar hisopos y colocarlos a la salida de cada difusor (o rejilla) de inyección y extracción ubicados en el área.  
Con hielo seco colocar este dentro de un recipiente y añadir agua caliente posteriormente acercar dicho recipiente a la salida de cada difusor (o rejilla) de inyección y extracción ubicados en el área.  
Tomar video de la realización de la prueba, este deberá reflejar que los flujos de aire en las rejillas y/o difusores extraigan o inyecten aire según sea el caso.
- Documentar la realización de la *prueba PAO* en el cuarto de ordenes surtidas, oftálmicos 2, oftálmicos 3, oftálmicos 4 y cuarto de preparación y guardado de equipo a esterilizar.

3. Una vez concluidas las pruebas para la calificación de instalación y operación serán revisadas y aprobadas por la Jefatura de Validación y la Gerencia de Producción, posteriormente se procederá con la calificación de ejecución.
  
4. La **calificación de ejecución** se divide en pruebas realizadas en condiciones estáticas es decir en ausencia de personal y equipo sin funcionamiento y/o movimiento durante tres días laborales de manera consecutiva, concluidas estas pruebas proseguir con las condiciones dinámicas en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento durante un lapso de tres días laborales de manera consecutiva.

*Las pruebas a evaluar en la calificación de ejecución* consistirán en la medición de presiones diferenciales, temperatura, humedad relativa; monitoreo de partículas viables en aire, superficies y partículas no viables en aire, estas pruebas serán realizadas en condiciones estáticas y condiciones dinámicas.

- *Presión diferencial*, tomar lecturas de presión diferencial, una vez al día durante tres días laborables consecutivos en condiciones estáticas. Ejemplo de tabla para el registro de presión diferencial Anexo 7.
- *Temperatura*, tomar lecturas de temperatura una vez al día durante tres días laborables consecutivos en condiciones estáticas de acuerdo al procedimiento ME.F94.3SOP2.0009, “Registro de temperatura y humedad relativa en almacén de materias primas y áreas productivas”, utilizando un termohigrómetro digital. Ejemplo de tabla para el registro de temperatura Anexo 8.
- *Humedad relativa*, tomar lecturas de humedad relativa una vez al día durante tres días laborables consecutivos en condiciones estáticas de acuerdo al procedimiento ME.F94.3SOP2.0009, “Registro de temperatura y humedad relativa en almacén de materias primas y áreas productivas”, utilizando un termohigrómetro digital. Ejemplo de tabla para el registro de humedad relativa Anexo 9.

- *Monitoreo ambiental:* Previo a la toma de muestras de partículas No viables y viables se deberán de seleccionar el número y localizaciones de los puntos de muestreo, para esto realizar sobre el plano o diagrama del área en cuestión un cuadrulado colocando letras sobre un eje y números sobre el otro, de tal manera que cada punto cuente con una coordenada alfa-numérica que permita identificar claramente la posición del punto de muestreo ver Anexo 10 y Anexo 11.

La selección de dichos puntos podrá realizarse con el apoyo del personal responsable del área que realiza el monitoreo de rutina.

Una vez seleccionados los puntos de muestreo tanto de partículas No viables como viables, estos deberán de ser entregados al personal encargado del muestreo, en un formato indicando cada punto, tipo de muestreo, volumen, localización, especificaciones, condiciones y diagrama o dibujo del área con las coordenadas de cada punto.

- *Conteo de partículas viables en superficies (rodac),* evaluar la cuenta microbiana en superficies del área (equipo y accesorios).

El muestreo será realizado por el personal de microbiología una vez al día durante tres días laborales consecutivos en condiciones estáticas de acuerdo a lo indicado en el instructivo de trabajo ME.M95.2MTP.05000, "Método rodac para monitoreo de superficies (método general)".

Para iniciar con el muestreo identificar las placas rodac y presionar la placa en el lugar deseado después de tomar la muestra deberá sanitizarse el sitio muestreado.

Tras el periodo de incubación de las muestras en el laboratorio de microbiología, realizar la cuenta de las colonias, calculando las UFC/25 cm<sup>2</sup> del área muestreada.

- *Conteo de partículas viables en aire (biotest)*, evaluar la cuenta de partículas viables en aire por el método de biotest. El muestreo de aire será realizado por el personal de microbiología una vez al día durante tres días laborables en condiciones estáticas siguiendo el procedimiento de trabajo ME.M95.3SOP2.00012, “Manejo del RCS Biotest Plus”.

Para iniciar el muestreo identificar cada tira, indicando el lugar muestreado. La muestra será tomada en el centro de cada cuadrante. El volumen de muestreo microbiológico del aire no será menor a un metro cúbico.

Tras el periodo de incubación de las muestras en el laboratorio de microbiología, realizar la cuenta de las colonias, calculando las UFC/m<sup>3</sup> de aire muestreado.

- *Conteo de Partículas No Viables en aire*, evaluar los niveles de partículas no viables 0.5 µm a 5.0 µm y > 5µm

El personal de microbiología tomará 10 muestras de aire de un minuto cada una empleando un contador de partículas Met One y siguiendo el instructivo de trabajo ME.M00.3SOP3.00074 “Manejo del contador de partículas Met One modelo 3313” a un metro de altura, durante 10 minutos, cada muestra tendrá un volumen de al menos un pie cúbico y será realizado una vez al día durante tres días laborables en condiciones estáticas.

El número mínimo de puntos de muestreo se determinara empleando la Ec (3).

El monitoreo de partículas no viables será satisfactorio si la concentración de partículas medidas en cada punto de muestreo no exceda los límites de concentración de partículas no viables por metro cúbico de aire.

5. Los estudios realizados en condiciones dinámicas se llevarán a cabo al terminar las condiciones estáticas y se evaluarán con el personal realizando sus actividades normales, con equipo funcionando y/o en movimiento o en su defecto se simularán dichas condiciones.



Esto se llevará a cabo durante un lapso de tres días laborales de forma consecutiva, se tomarán lecturas de temperatura y humedad relativa, presión diferencial. El conteo de partículas no viables, partículas viables en aire y superficies deberán ser tomadas cada uno de los días durante los tres días de operación.

6. Los sitios de muestreo para cada una de las pruebas antes mencionadas se encuentran indicados en el protocolo, así como un registro del número de personas que ingresan al área y las actividades realizadas Ver ejemplo de formato de registro del personal Anexo 12.
7. El personal continuara el monitoreo rutinario siguiendo el procedimiento ME.R01.3SOP2.0031, "Registro de las presiones en las áreas productivas y pasillo de fabricación ", ME.F94.3SOP2.0009, "Registro de temperatura y humedad relativa en almacén de materias primas y áreas productivas", así mismo se realizara el monitoreo de partículas no viables, partículas viables en superficie y aire de acuerdo al procedimiento ME.M98.3SOP2.00059, "Monitoreo de las áreas de fabricación para oftálmicos".
8. Finalmente se recopila la documentación y registros generados durante las pruebas los cuales con analizados y discutidos para presentar las conclusiones finales del estudio y determinar si satisface con las especificaciones establecidas en los estándares corporativos y normas nacionales e internacionales aplicables y garantizar que las áreas calificadas mantienen un ambiente limpio controlado que cumple con los requisitos de un área Clase "C" para dar cierre a los protocolos generados.
9. Derivado de los resultados de partículas no viables y viables se deberán hacer las recomendaciones necesarias para establecer los puntos de muestreo de rutina y esto deberá de estar contenido en un informe y entregado al área responsable del monitoreo de rutina.



## 10. RESULTADOS

### 10.1 DOCUMENTOS GENERADOS.

El número emitido por el departamento de aseguramiento de calidad para cada protocolo de las áreas a calificar clase “C” que forman parte de este proyecto son los siguientes:

**ME.T11.4VALPRO.0344** Calificación del sistema de aire (IOQ) y condiciones ambientales (PQ) del cuarto de órdenes surtidas, oftálmicos 2, oftálmicos 3 y oftálmicos 4.

**ME.T11.4VALPRO.0365** Calificación del sistema de aire (IOQ) y condiciones ambientales (PQ) del área de guardado de equipo limpio.

**ME.T11.4VALPRO.0366** Calificación del sistema de aire (IOQ) y condiciones ambientales (PQ) del cuarto de preparación y guardado de equipo a esterilizar.

**ME.T11.4VALPRO.0367** Calificación del sistema de aire (IOQ) y condiciones ambientales (PQ) del cuarto de la autoclave lado no estéril.

- A. Ordenes Surtidas. **ME.T11.4VALPRO.0344**
- B. Oftálmicos 2. **ME.T11.4VALPRO.0344**
- C. Oftálmicos 3. **ME.T11.4VALPRO.0344**
- D. Oftálmicos 4. **ME.T11.4VALPRO.0344**
- E. Cuarto de Guardado de Equipo Limpio. **ME.T11.4VALPRO.0365**
- F. Cuarto de Preparación de Equipo para Esterilizar. **ME.T11.4VALPRO.0366**
- G. Cuarto de la Autoclave No Estéril. **ME.T11.4VALPRO.0367**

Nota: Por confidencialidad de la información de la empresa en los resultados se colocara únicamente la leyenda cumple o no cumple según las especificaciones establecidas.

## 10.2 RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN.

A continuación se muestran los resultados obtenidos tras la ejecución de los protocolos de calificación de la instalación, operación y ejecución para cada una de las áreas clase "C" calificadas:

### A. Resultados de órdenes surtidas

**Tabla 4.** Resultados de la calificación de instalación (verificación del sistema de aire) de órdenes surtidas.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Calificación de la Instalación	<b>Calificación del sistema de aire.</b> <b>Verificación de planos.</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Arquitectónico.</li><li>- Unidades manejadoras de aire.</li><li>- Flujo de aire y diferenciales de presión.</li></ul>	<i>Verificar que los planos se encuentren vigentes y autorizados.</i>  <i>Los planos deben representar el sistema de aire instalado que comprende la UMA-02 (Inyección), UMA-05 (Extracción) y UAA-13 (Enfriamiento) que dan servicio al cuarto de órdenes surtidas.</i>	Cumple
	<b>Verificación de las partes del sistema ya instaladas.</b>  De las partes instaladas y/o modificadas que conforman las unidades manejadoras de aire UMA-02 (inyección), UMA-05 (extracción) y UAA-13 (enfriamiento) realizar una inspección técnica de los componentes ya instalados.	<i>Verificar que las características técnicas de los equipos ya instalados correspondan con las físicas.</i>	Cumple
	<b>Documentar los mantenimientos y cambios de ingeniería.</b>  Mediante una revisión retrospectiva de los mantenimientos y cambios de ingeniería documentar y verificar que no se han realizado cambios significativos a los elementos principales que conforman a la que dan servicio al cuarto de órdenes surtidas.	<i>Verificación de los registros de cambios de ingeniería y que los mantenimientos se hayan realizado en tiempo.</i>	Cumple
	<b>Verificación de la Calibración de los instrumentos de medición críticos del sistema.</b>  Verificar la calibración de los instrumentos de medición del sistema que sean críticos (por ejemplo magnehelics)	<i>Certificados de calibración vigentes de todos los instrumentos empleados.</i>	Cumple
	<b>Filtros HEPA.</b>  Documentar la existencia del filtro HEPA terminal de órdenes surtidas por medio de la copia de los certificados.	<i>Adjuntar copia de los certificados del proveedor para los filtros HEPA.</i>	Cumple

**Tabla 5.** Resultados de la calificación de instalación (verificación del área) de órdenes surtidas.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Calificación de Instalación	<b>Calificación del área.</b> Documentar y verificar que las instalaciones (acabados de paredes, techo, luminarias, puertas, ventanas, etc.) del cuarto de órdenes surtidas se encuentren en buen estado y cumplan requerimientos mínimos necesarios.	<i>Realizar una inspección visual contra lista de verificación de los componentes principales que conforman las instalaciones del cuarto de órdenes surtidas.</i>	Cumple

**Tabla 6.** Resultados de la calificación de operación de órdenes surtidas.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Calificación de la Operación	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial en los magnehelics concuerda con las especificaciones establecidas a fin de asegurar los flujos de aire entre las áreas.	<i>Cuarto de Órdenes surtidas vs. Pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
		<i>Cuarto de Órdenes surtidas vs. Pasillo de pesado <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Velocidad de aire.</b> Colocar un anemómetro digital a una distancia de 15 centímetros del difusor y verificar que la velocidad del aire suministrado se encuentre dentro de un intervalo requerido para satisfacer los cambios de aire.	<i>La velocidad mínima de salida del difusor será de 90 ft/min</i>	Cumple
	<b>Cambios de Aire Por Hora.</b> Calcular el número de cambios de aire por hora mediante la fórmula. $\text{Cambios de Aire por Hora} = \frac{(\text{m}^3 / \text{seg}) \times (3600 \text{ seg} / \text{h})}{\text{Volumen total del área en m}^3}$	<i>Mayor a 20 Cambios de aire por hora.</i>	Cumple
	<b>Prueba de Humo.</b> Tomar video de la prueba y este deberá reflejar que los flujos de aire en las rejillas y/o difusores ubicados dentro del cuarto de órdenes surtidas extraigan o inyecten aire según sea el caso.	<i>Inyectoras: La estela de humo deberá dirigirse en sentido contrario a los ductos de aire (hacia el interior del cuarto).                      Extractoras: la estela de humo deberá dirigirse al interior de los ductos de aire.</i>	Cumple
	<b>Prueba PAO</b> Se dispersa aerosol (se emplea un aceite de parafina como PAO poli alfa olefina) arriba del filtro y se ajusta el fotómetro al 100%. Después se mide abajo del filtro.	<i>La lectura del fotómetro abajo no deberá superar al 0.01%</i>	Cumple



**Tabla 7.** Resultados de la calificación de ejecución en condiciones estáticas de órdenes surtidas.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES ESTÁTICAS	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial concuerda con las especificaciones establecidas en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, con el fin de asegurar los flujos de aire.	<i>Cuarto de Órdenes surtidas vs. Pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
		<i>Cuarto de Órdenes surtidas vs. Pasillo de pesado <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Temperatura.</b> Demostrar que la temperatura dentro del cuarto de órdenes surtidas en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Temperatura dentro del intervalo comprendido entre 18– 25 °C.</i>	Cumple
	<b>Humedad Relativa.</b> Demostrar que la humedad relativa dentro del cuarto de órdenes surtidas en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Humedad relativa dentro del intervalo comprendido entre 30-60 %</i>	No Cumple

**Tabla 8.** Resultados de la calificación de ejecución (monitoreo ambiental) en condiciones estáticas de órdenes surtidas

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES ESTÁTICAS	<b>MONITOREO AMBIENTAL EN CONDICIONES ESTÁTICAS</b>		
	<b>Conteo de Partículas Viales en superficies.</b> Evaluar la cuenta microbiana en superficies (materiales y accesorios) por el método de placas rodac, en ausencia de personal y materiales sin movimiento.	$\leq 50$ UFC/25 $cm^2$ $\leq 100$ UFC/25 $cm^2$ (piso)	Cumple
	<b>Conteo de Partículas Viales en aire (biotest).</b> Evaluar la cuenta de partículas viables en aire por el método de biotest en ausencia de personal y materiales sin movimiento.	$\leq 100$ UFC/ $m^3$	Cumple
	<b>Conteo de Partículas No Viales en aire.</b> El monitoreo de partículas no viables será satisfactorio si la concentración de partículas medidas en cada punto de muestreo no exceda los límites de concentración de partículas no viables por metro cúbico de aire en ausencia de personal y materiales sin movimiento.	$(0,5-5.0 \mu m)$ $\leq 352\ 000$  $>5.0 \mu m$ $\leq 2\ 930$	Cumple

**Tabla 9.** Resultados de la calificación de ejecución en condiciones dinámicas de órdenes surtidas.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES DINÁMICAS	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial concuerda con las especificaciones establecidas en presencia del personal y equipo en movimiento y/o funcionamiento, con el fin de asegurar los flujos de aire.	<i>Cuarto de Órdenes surtidas vs. Pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
		<i>Cuarto de Órdenes surtidas vs. Pasillo de pesado <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Temperatura.</b> Demostrar que la temperatura dentro del cuarto de órdenes surtidas en presencia del personal y equipo en movimiento y/o funcionamiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Temperatura dentro del intervalo comprendido entre 18– 25 °C.</i>	Cumple
	<b>Humedad Relativa.</b> Demostrar que la humedad relativa dentro del cuarto de órdenes surtidas en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Humedad relativa dentro del intervalo comprendido entre 30-60 %.</i>	No Cumple

**Tabla 10.** Resultados de la calificación de ejecución (monitoreo ambiental) en condiciones dinámicas de órdenes surtidas.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>MONITOREO AMBIENTAL EN CONDICIONES DINÁMICAS</b>			
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES DINÁMICAS	<b>Conteo de Partículas Viables en superficies.</b> Evaluar la cuenta microbiana en superficies (equipo y accesorios) por el método de placas rodac, en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento	$\leq 50$ UFC/25 $cm^2$ $\leq 100$ UFC/25 $cm^2$ (piso)	Cumple
	<b>Conteo de Partículas Viables en aire (biotest).</b> Evaluar la cuenta de partículas viables en aire por el método de biotest en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$\leq 100$ UFC/ $m^3$	Cumple
	<b>Conteo de Partículas No Viables en aire.</b> El monitoreo de partículas no viables será satisfactorio si la concentración de partículas medidas en cada punto de muestreo no exceda los límites de concentración de partículas no viables por metro cúbico de aire en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$(0,5-5,0 \mu m)$ $\leq 3\ 520\ 000$  $>5,0 \mu m$ $\leq 29\ 300$	Cumple

## B. Resultados de oftálmicos 2.

**Tabla 11.** Resultados de la calificación de instalación (verificación del sistema de aire) oftálmicos 2.

<b>ETAPA DE LA CALIFICACIÓN</b>	<b>PARÁMETRO A EVALUAR</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>Calificación de la Instalación</b>	<b>Calificación del sistema de aire.</b> <b>Verificación de planos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arquitectónico.</li> <li>- Unidades manejadoras de aire.</li> <li>- Flujo de aire y diferenciales de presión.</li> </ul>	<i>Verificar que los planos se encuentren vigentes y autorizados.</i>  <i>Los planos deben representar el sistema de aire instalado que comprende la UMA-02 (Inyección), UMA-05 (Extracción) y UAA-13 (Enfriamiento) que da servicio al cuarto de oftálmicos 2.</i>	Cumple
	<b>Verificación de las partes del sistema ya instaladas.</b>  De las partes instaladas y/o modificadas que conforman las unidades manejadoras de aire UMA-02 (inyección), UMA-05 (extracción) y UAA-13 (enfriamiento) realizar una inspección técnica de los componentes ya instalados.	<i>Verificar que las características técnicas de los equipos ya instalados correspondan con las físicas.</i>	Cumple
	<b>Documentar los mantenimientos y cambios de ingeniería</b>  Mediante una revisión retrospectiva de los mantenimientos y cambios de ingeniería documentar y verificar que no se han realizado cambios significativos a los elementos principales que conforman a la UMA-02, UMA-05 y UAA-13 que dan servicio al cuarto de oftálmicos 2.	<i>Verificación de los registros de cambios de ingeniería y que los mantenimientos se hayan realizado en tiempo.</i>	Cumple
	<b>Verificación de la Calibración de los instrumentos de medición críticos del sistema.</b> Verificar la calibración de los instrumentos de medición del sistema que sean críticos (por ejemplo magnehelics)	<i>Certificados de calibración vigentes de todos los instrumentos empleados.</i>	Cumple
	<b>Filtros HEPA</b> Documentar la existencia de filtro HEPA terminal del cuarto de oftálmicos 2 por medio de la copia de los certificados.	<i>Adjuntar copia de los certificados del proveedor para los filtros HEPA.</i>	Cumple

**Tabla 12** Resultados de la calificación de instalación (verificación del área) de oftálmicos 2.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Calificación de Instalación	<b>Calificación del área</b> Documentar y verificar que las instalaciones (acabados de paredes, techo, luminarias, puertas, ventanas, etc.) del cuarto de oftálmicos 2 se encuentren en buen estado y cumplan requerimientos mínimos necesarios.	<i>Realizar una inspección visual contra lista de verificación de los componentes principales que conforman las instalaciones del cuarto de oftálmicos 2.</i>	Cumple

**Tabla 13.** Resultados de la calificación de operación de oftálmicos 2.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Calificación de la Operación	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial en los magnehelics concuerda con las especificaciones establecidas a fin de asegurar los flujos de aire entre las áreas.	<i>Oftálmicos 2 vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in H<sub>2</sub>O o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Velocidad de aire.</b> Colocar un anemómetro digital a una distancia de 15 centímetros del difusor y verificar que la velocidad del aire suministrado se encuentre dentro de un intervalo requerido para satisfacer los cambios de aire.	<i>La velocidad mínima de salida del difusor será de 90 ft/min</i>	Cumple
	<b>Cambios de Aire Por Hora.</b> Calcular el número de cambios de aire por hora mediante la fórmula. $\text{Cambios de Aire por Hora} = \frac{(\text{m}^3 / \text{seg}) \times (3600 \text{ seg} / \text{h})}{\text{Volumen total del área en m}^3}$	<i>Mayor a 20 Cambios de aire por hora.</i>	Cumple
	<b>Prueba de Humo.</b> Tomar video de la prueba y este deberá reflejar que los flujos de aire en las rejillas y/o difusores ubicados dentro de oftálmicos 2 extraigan o inyecten aire según sea el caso.	<i>Inyectores: La estela de humo deberá dirigirse en sentido contrario a los ductos de aire (hacia el interior del cuarto).                      Extractores: la estela de humo deberá dirigirse al interior de los ductos de aire.</i>	Cumple
	<b>Prueba PAO</b> Se dispersa aerosol (se emplea un aceite de parafina como PAO poli alfa olefina) arriba del filtro y se ajusta el fotómetro al 100%. Después se mide abajo del filtro.	<i>La lectura del fotómetro abajo no deberá superar al 0.01%</i>	Cumple

**Tabla 14.** Resultados de la calificación de ejecución en condiciones estáticas de oftálmicos 2.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN <b>CONDICIONES ESTÁTICAS</b>	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial concuerda con las especificaciones establecidas en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, con el fin de asegurar los flujos de aire.	<i>Oftálmicos 2 vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Temperatura.</b> Demostrar que la temperatura dentro del cuarto de oftálmicos 2 en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Temperatura dentro del intervalo comprendido entre 18– 25 °C.</i>	Cumple
	<b>Humedad Relativa.</b> Demostrar que la humedad relativa dentro del oftálmicos 2 en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Humedad relativa dentro del intervalo comprendido entre 30-60 %.</i>	No Cumple

**Tabla 15** Resultados de la calificación de ejecución (monitoreo ambiental) en condiciones estáticas de oftálmicos 2.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN <b>CONDICIONES ESTÁTICAS</b>	<b>MONITOREO AMBIENTAL EN CONDICIONES ESTÁTICAS</b>		
	<b>Conteo de Partículas Viables en superficies.</b> Evaluar la cuenta microbiana en superficies (equipo y accesorios) por el método de placas rodac, en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$\leq 50$ UFC/25 $cm^2$ $\leq 100$ UFC/25 $cm^2$ (piso)	Cumple
	<b>Conteo de Partículas Viables en aire (biotest).</b> Evaluar la cuenta de partículas viables en aire por el método de biotest en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$\leq 100$ UFC/ $m^3$	Cumple
	<b>Conteo de Partículas No Viables en aire.</b> El monitoreo de partículas no viables será satisfactorio si la concentración de partículas medidas en cada punto de muestreo no exceda los límites de concentración de partículas no viables por metro cúbico de aire en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$(0,5-5.0 \mu m)$ $\leq 352\ 000$  $>5.0 \mu m$ $\leq 2\ 930$	Cumple

**Tabla 16.** Resultados de la calificación de ejecución en condiciones dinámicas de oftálmicos 2.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES DINÁMICAS	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial concuerda con las especificaciones establecidas en presencia del personal y equipo en movimiento y/o funcionamiento, con el fin de asegurar los flujos de aire.	<i>Oftálmicos 2 vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Temperatura.</b> Demostrar que la temperatura dentro del cuarto de oftálmicos 2 en presencia del personal y equipo en movimiento y/o funcionamiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Temperatura dentro del intervalo comprendido entre 18– 25 °C.</i>	Cumple.
	<b>Humedad Relativa.</b> Demostrar que la humedad relativa dentro del cuarto de oftálmicos 2 en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Humedad relativa dentro del intervalo comprendido entre 30-60 %.</i>	No Cumple.

**Tabla 17.** Resultados de la calificación de ejecución (monitoreo ambiental) en condiciones dinámicas del cuarto de oftálmicos 2.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>MONITOREO AMBIENTAL EN CONDICIONES DINÁMICAS</b>			
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES DINÁMICAS	<b>Conteo de Partículas Viables en superficies.</b> Evaluar la cuenta microbiana en superficies (equipo y accesorios) por el método de placas rodac, en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$\leq 50$ UFC/25 cm <sup>2</sup> $\leq 100$ UFC/25 cm <sup>2</sup> (piso)	Cumple
	<b>Conteo de Partículas Viables en aire (biotest).</b> Evaluar la cuenta de partículas viables en aire por el método de biotest en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$\leq 100$ UFC/m <sup>3</sup>	Cumple
	<b>Conteo de Partículas No Viables en aire.</b> El monitoreo de partículas no viables será satisfactorio si la concentración de partículas medidas en cada punto de muestreo no exceda los límites de concentración de partículas no viables por metro cúbico de aire en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$(0,5-5.0 \mu m)$ $\leq 3\ 520\ 000$  $>5.0 \mu m$ $\leq 29\ 300$	Cumple

### C. Resultados de oftálmicos 3

**Tabla 18.** Resultados de la calificación de instalación (verificación del sistema de aire) de oftálmicos 3.

<b>ETAPA DE LA CALIFICACIÓN</b>	<b>PARÁMETRO A EVALUAR</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>Calificación de la Instalación</b>	<b>Calificación del sistema de aire.</b> <b>Verificación de planos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arquitectónico.</li> <li>- Unidades manejadoras de aire.</li> <li>- Flujo de aire y diferenciales de presión.</li> </ul>	<i>Verificar que los planos se encuentren vigentes y autorizados.</i>  <i>Los planos deben representar el sistema de aire instalado que comprende la UMA-02 (Inyección), UMA-05 (Extracción) y UAA-13 (Enfriamiento) que da servicio al cuarto de oftálmicos 3.</i>	Cumple
	<b>Verificación de las partes del sistema ya instaladas.</b>  De las partes instaladas y/o modificadas que conforman las unidades manejadoras de aire UMA-02 (inyección), UMA-05 (extracción) y UAA-13 (enfriamiento) realizar una inspección técnica de los componentes ya instalados.	<i>Verificar que las características técnicas de los equipos ya instalados correspondan con las físicas.</i>	Cumple
	<b>Documentar los mantenimientos y cambios de ingeniería</b>  Mediante una revisión retrospectiva de los mantenimientos y cambios de ingeniería documentar y verificar que no se han realizado cambios significativos a los elementos principales que conforman a la UMA-02, UMA-05 y UAA-13 que dan servicio al cuarto de oftálmicos 3.	<i>Verificación de los registros de cambios de ingeniería y que los mantenimientos se hayan realizado en tiempo.</i>	Cumple
	<b>Verificación de la Calibración de los instrumentos de medición críticos del sistema.</b> Verificar la calibración de los instrumentos de medición del sistema que sean críticos (por ejemplo magnehelics)	<i>Certificados de calibración vigentes de todos los instrumentos empleados.</i>	Cumple
	<b>Filtros HEPA</b> Documentar la existencia de filtro HEPA terminal del cuarto de oftálmicos 3 por medio de la copia de los certificados.	<i>Adjuntar copia de los certificados del proveedor para los filtros HEPA.</i>	Cumple

**Tabla 19.** Resultados de la calificación de instalación (verificación del área) de oftálmicos 3.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Calificación de Instalación	<b>Calificación del área</b> Documentar y verificar que las instalaciones (acabados de paredes, techo, luminarias, puertas, ventanas, etc.) del cuarto de oftálmicos 3 se encuentren en buen estado y cumplan requerimientos mínimos necesarios.	<i>Realizar una inspección visual contra lista de verificación de los componentes principales que conforman las instalaciones del cuarto de oftálmicos 3.</i>	Cumple

**Tabla 20.** Resultados de la calificación de operación de oftálmicos 3.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Calificación de la Operación	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial en los magnehelics concuerda con las especificaciones establecidas a fin de asegurar los flujos de aire entre las áreas.	<i>Oftálmicos 3 vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Velocidad de aire.</b> Colocar un anemómetro digital a una distancia de 15 centímetros del difusor y verificar que la velocidad del aire suministrado se encuentre dentro de un intervalo requerido para satisfacer los cambios de aire.	<i>La velocidad mínima de salida del difusor será de 90 ft/min</i>	Cumple
	<b>Cambios de Aire Por Hora.</b> Calcular el número de cambios de aire por hora mediante la fórmula. $\text{Cambios de Aire por Hora} = \frac{(m^3 / \text{seg}) \times (3600 \text{ seg} / \text{h})}{\text{Volumen total del área en } m^3}$	<i>Mayor a 20 Cambios de aire por hora.</i>	Cumple
	<b>Prueba de Humo.</b> Tomar video de la prueba y este deberá reflejar que los flujos de aire en las rejillas y/o difusores ubicados dentro de oftálmicos 3 extraigan o inyecten aire según sea el caso.	<i>Inyectores: La estela de humo deberá dirigirse en sentido contrario a los ductos de aire (hacia el interior del cuarto).                      Extractores: la estela de humo deberá dirigirse al interior de los ductos de aire.</i>	Cumple
	<b>Prueba PAO</b> Se dispersa aerosol (se emplea un aceite de parafina como PAO poli alfa olefina) arriba del filtro y se ajusta el fotómetro al 100%. Después se mide abajo del filtro.	<i>La lectura del fotómetro abajo no deberá superar al 0.01%</i>	Cumple



**Tabla 21.** Resultados de la calificación de ejecución en condiciones estáticas de oftálmicos 3.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES ESTÁTICAS	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial concuerda con las especificaciones establecidas en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, con el fin de asegurar los flujos de aire.	<i>Oftálmicos 3 vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Temperatura.</b> Demostrar que la temperatura dentro del cuarto de oftálmicos 3 en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Temperatura dentro del intervalo comprendido entre 18– 25 °C.</i>	Cumple
	<b>Humedad Relativa.</b> Demostrar que la humedad relativa dentro del cuarto de oftálmicos 3 en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Humedad relativa dentro del intervalo comprendido entre 30-60 %</i>	No Cumple

**Tabla 22.** Resultados de la calificación de ejecución (monitoreo ambiental) en condiciones estáticas de oftálmicos 3.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES ESTÁTICAS	<b>MONITOREO AMBIENTAL EN CONDICIONES ESTÁTICAS</b>		
	<b>Conteo de Partículas Viables en superficies.</b> Evaluar la cuenta microbiana en superficies (equipo y accesorios) por el método de placas rodac, en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$\leq 50$ UFC/25 $cm^2$ $\leq 100$ UFC/25 $cm^2$ (piso)	Cumple
	<b>Conteo de Partículas Viables en aire (biotest).</b> Evaluar la cuenta de partículas viables en aire por el método de biotest en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$\leq 100$ UFC/ $m^3$	Cumple
	<b>Conteo de Partículas No Viables en aire.</b> El monitoreo de partículas no viables será satisfactorio si la concentración de partículas medidas en cada punto de muestreo no exceda los límites de concentración de partículas no viables por metro cúbico de aire en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$(0,5-5,0 \mu m)$ $\leq 352\ 000$  $>5,0 \mu m$ $\leq 2\ 930$	Cumple

**Tabla 23.** Resultados de la calificación de ejecución en condiciones dinámicas de oftálmicos 3.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES DINÁMICAS	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial concuerda con las especificaciones establecidas en presencia del personal y equipo en movimiento y/o funcionamiento, con el fin de asegurar los flujos de aire.	<i>Oftálmicos 3 vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Temperatura.</b> Demostrar que la temperatura dentro del cuarto de oftálmicos 3 en presencia del personal y equipo en movimiento y/o funcionamiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Temperatura dentro del intervalo comprendido entre 18– 25 °C.</i>	Cumple
	<b>Humedad Relativa.</b> Demostrar que la humedad relativa dentro del cuarto de oftálmicos 3 en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Humedad relativa dentro del intervalo comprendido entre 30-60 %.</i>	No Cumple.

**Tabla 24.** Resultados de la calificación de ejecución (monitoreo ambiental) en condiciones dinámicas de oftálmicos 3.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>MONITOREO AMBIENTAL EN CONDICIONES DINÁMICAS</b>			
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES DINÁMICAS	<b>Conteo de Partículas Viables en superficies.</b> Evaluar la cuenta microbiana en superficies (equipo y accesorios) por el método de placas rodac, en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$\leq 50$ UFC/25 $cm^2$ $\leq 100$ UFC/25 $cm^2$ (piso)	Cumple
	<b>Conteo de Partículas Viables en aire (biotest).</b> Evaluar la cuenta de partículas viables en aire por el método de biotest en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$\leq 100$ UFC/ $m^3$	Cumple
	<b>Conteo de Partículas No Viables en aire.</b> El monitoreo de partículas no viables será satisfactorio si la concentración de partículas medidas en cada punto de muestreo no exceda los límites de concentración de partículas no viables por metro cúbico de aire en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$(0,5-5.0 \mu m)$ $\leq 3\ 520\ 000$  $>5.0 \mu m$ $\leq 29\ 300$	Cumple

## D. Resultados de oftálmicos 4.

**Tabla 25.** Resultados de la calificación de instalación (verificación del sistema de aire) de oftálmicos 4.

<b>ETAPA DE LA CALIFICACIÓN</b>	<b>PARÁMETRO A EVALUAR</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>Calificación de la Instalación</b>	<b>Calificación del sistema de aire. Verificación de planos.</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Arquitectónico.</li><li>- Unidades manejadoras de aire.</li><li>- Flujo de aire y diferenciales de presión.</li></ul>	<i>Verificar que los planos se encuentren vigentes y autorizados.</i>  <i>Los planos deben representar el sistema de aire instalado que comprende la UMA-02 (Inyección), UMA-05 (Extracción) y UAA-06 (Enfriamiento) que da servicio al cuarto de oftálmicos 4.</i>	Cumple
	<b>Verificación de las partes del sistema ya instaladas.</b>  De las partes instaladas y/o modificadas que conforman las unidades manejadoras de aire UMA-02 (inyección), UMA-05 (extracción) y UAA-06 (enfriamiento) realizar una inspección técnica de los componentes ya instalados.	<i>Verificar que las características técnicas de los equipos ya instalados correspondan con las físicas.</i>	Cumple
	<b>Documentar los mantenimientos y cambios de ingeniería</b>  Mediante una revisión retrospectiva de los mantenimientos y cambios de ingeniería documentar y verificar que no se han realizado cambios significativos a los elementos principales que conforman a la UMA-02, UMA-05 y UAA-06 que dan servicio al cuarto de oftálmicos 4.	<i>Verificación de los registros de cambios de ingeniería y que los mantenimientos se hayan realizado en tiempo.</i>	Cumple
	<b>Verificación de la Calibración de los instrumentos de medición críticos del sistema.</b>  Verificar la calibración de los instrumentos de medición del sistema que sean críticos (por ejemplo magnehelics)	<i>Certificados de calibración vigentes de todos los instrumentos empleados.</i>	Cumple
	<b>Filtros HEPA</b>  Documentar la existencia de filtro HEPA terminal del cuarto de oftálmicos 4 por medio de la copia de los certificados.	<i>Adjuntar copia de los certificados del proveedor para los filtros HEPA.</i>	Cumple

**Tabla 26.** Resultados de la calificación de instalación (verificación del área) de oftálmicos 4.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Calificación de Instalación	<b>Calificación del área</b> Documentar y verificar que las instalaciones (acabados de paredes, techo, luminarias, puertas, ventanas, etc.) del cuarto de oftálmicos 4 se encuentren en buen estado y cumplan requerimientos mínimos necesarios.	<i>Realizar una inspección visual contra lista de verificación de los componentes principales que conforman las instalaciones del cuarto de oftálmicos 4.</i>	Cumple

**Tabla 27.** Resultados de la calificación de operación de oftálmicos 4.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Calificación de la Operación	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial en los magnehelics concuerda con las especificaciones establecidas a fin de asegurar los flujos de aire entre las áreas.	<i>Oftálmicos 4 vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Velocidad de aire.</b> Colocar un anemómetro digital a una distancia de 15 centímetros del difusor y verificar que la velocidad del aire suministrado se encuentre dentro de un intervalo requerido para satisfacer los cambios de aire.	<i>La velocidad mínima de salida del difusor será de 90 ft/min</i>	Cumple
	<b>Cambios de Aire Por Hora.</b> Calcular el número de cambios de aire por hora mediante la fórmula. $\text{Cambios de Aire por Hora} = \frac{(m^3 / \text{seg}) \times (3600 \text{ seg} / \text{h})}{\text{Volumen total del área en } m^3}$	<i>Mayor a 20 Cambios de aire por hora.</i>	Cumple
	<b>Prueba de Humo.</b> Tomar video de la prueba y este deberá reflejar que los flujos de aire en las rejillas y/o difusores ubicados dentro de oftálmicos 4 extraigan o inyecten aire según sea el caso.	<i>Inyectores: La estela de humo deberá dirigirse en sentido contrario a los ductos de aire (hacia el interior del cuarto).                      Extractores: la estela de humo deberá dirigirse al interior de los ductos de aire.</i>	Cumple
	<b>Prueba PAO</b> Se dispersa aerosol (se emplea un aceite de parafina como PAO poli alfa olefina) arriba del filtro y se ajusta el fotómetro al 100%. Después se mide abajo del filtro.	<i>La lectura del fotómetro abajo no deberá superar al 0.01%.</i>	Cumple

**Tabla 28.** Resultados de la calificación de ejecución en condiciones estáticas de oftálmicos 4.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES ESTÁTICAS	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial concuerda con las especificaciones establecidas en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, con el fin de asegurar los flujos de aire.	<i>Oftálmicos 4 vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Temperatura.</b> Demostrar que la temperatura dentro del cuarto de oftálmicos 4 en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Temperatura dentro del intervalo comprendido entre 18– 25 °C.</i>	Cumple
	<b>Humedad Relativa.</b> Demostrar que la humedad relativa dentro del cuarto de oftálmicos 4 en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Humedad relativa dentro del intervalo comprendido entre 30-60 %</i>	No Cumple

**Tabla 29.** Resultados de la calificación de ejecución (monitoreo ambiental) en condiciones estáticas de oftálmicos 4.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES ESTÁTICAS	<b>MONITOREO AMBIENTAL EN CONDICIONES ESTÁTICAS</b>		
	<b>Conteo de Partículas Viables en superficies.</b> Evaluar la cuenta microbiana en superficies (equipo y accesorios) por el método de placas rodac, en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$\leq 50$ UFC/25 cm <sup>2</sup> $\leq 100$ UFC/25 cm <sup>2</sup> (piso)	Cumple
	<b>Conteo de Partículas Viables en aire (biotest).</b> Evaluar la cuenta de partículas viables en aire por el método de biotest en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$\leq 100$ UFC/m <sup>3</sup>	Cumple
	<b>Conteo de Partículas No Viables en aire.</b> El monitoreo de partículas no viables será satisfactorio si la concentración de partículas medidas en cada punto de muestreo no exceda los límites de concentración de partículas no viables por metro cúbico de aire en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$(0,5-5.0 \mu m)$ $\leq 352\ 000$  $>5.0 \mu m$ $\leq 2\ 930$	Cumple

**Tabla 30.** Resultados de la calificación de ejecución en condiciones dinámicas de oftálmicos 4.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES DINÁMICAS	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial concuerda con las especificaciones establecidas en presencia del personal y equipo en movimiento y/o funcionamiento, con el fin de asegurar los flujos de aire.	<i>Oftálmicos 4 vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Temperatura.</b> Demostrar que la temperatura dentro del cuarto de oftálmicos 4 en presencia del personal y equipo en movimiento y/o funcionamiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Temperatura dentro del intervalo comprendido entre 18– 25 °C.</i>	Cumple
	<b>Humedad Relativa.</b> Demostrar que la humedad relativa dentro del cuarto de oftálmicos 4 en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Humedad relativa dentro del intervalo comprendido entre 30-60 %.</i>	No Cumple

**Tabla 31.** Resultados de la calificación de ejecución (monitoreo ambiental) en condiciones dinámicas de oftálmicos 4.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES DINÁMICAS	<b>MONITOREO AMBIENTAL EN CONDICIONES DINÁMICAS</b>		
	<b>Conteo de Partículas Viables en superficies.</b> Evaluar la cuenta microbiana en superficies (equipo y accesorios) por el método de placas rodac, en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$\leq 50$ UFC/25 $cm^2$ $\leq 100$ UFC/25 $cm^2$ (piso)	Cumple
	<b>Conteo de Partículas Viables en aire (biotest).</b> Evaluar la cuenta de partículas viables en aire por el método de biotest en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$\leq 100$ UFC/ $m^3$	Cumple
	<b>Conteo de Partículas No Viables en aire.</b> El monitoreo de partículas no viables será satisfactorio si la concentración de partículas medidas en cada punto de muestreo no exceda los límites de concentración de partículas no viables por metro cúbico de aire en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$(0,5-5.0 \mu m)$ $\leq 3\ 520\ 000$  $>5.0 \mu m$ $\leq 29\ 300$	Cumple

## E. Resultados del cuarto de guardado de equipo limpio.

**Tabla 32.** Resultados de la calificación de instalación (verificación del sistema de aire) del cuarto de guardado de equipo limpio.

<b>ETAPA DE LA CALIFICACIÓN</b>	<b>PARÁMETRO A EVALUAR</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>Calificación de la Instalación</b>	<b>Calificación del sistema de aire.</b> <b>Verificación de planos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arquitectónico.</li> <li>- Unidades manejadoras de aire.</li> <li>- Flujo de aire y diferenciales de presión.</li> </ul>	<p><i>Verificar que los planos se encuentren vigentes y autorizados.</i></p> <p><i>Los planos deben representar el sistema de aire instalado que comprende la UMA-09 (Inyección y Extracción) y UAA-09(Enfriamiento) que da servicio al cuarto de guardado de equipo limpio.</i></p>	Cumple
	<b>Verificación de las partes del sistema ya instaladas.</b> De las partes instaladas y/o modificadas que conforman las unidades manejadoras de aire UMA-09 (inyección y extracción) y UAA-09 (enfriamiento) realizar una inspección técnica de los componentes ya instalados.	<p><i>Verificar que las características técnicas de los equipos ya instalados correspondan con las físicas.</i></p>	Cumple
	<b>Documentar los mantenimientos y cambios de ingeniería</b> Mediante una revisión retrospectiva de los mantenimientos y cambios de ingeniería documentar y verificar que no se han realizado cambios significativos a los elementos principales que conforman a la UMA-09 y UAA-09 que dan servicio al cuarto de guardado de equipo limpio.	<p><i>Verificación de los registros de cambios de ingeniería y que los mantenimientos se hayan realizado en tiempo.</i></p>	Cumple
	<b>Verificación de la Calibración de los instrumentos de medición críticos del sistema.</b> Verificar la calibración de los instrumentos de medición del sistema que sean críticos (por ejemplo magnehelics)	<p><i>Certificados de calibración vigentes de todos los instrumentos empleados.</i></p>	Cumple
	<b>Filtros HEPA</b> Documentar la existencia de filtro HEPA para la UMA-09 por medio de la copia de los certificados.	<p><i>Adjuntar copia de los certificados del proveedor para los filtros HEPA.</i></p>	Cumple

**Tabla 33.** Resultados de la calificación de instalación (verificación del área) del cuarto de guardado de equipo limpio.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Calificación de Instalación	<b>Calificación del área</b> Documentar y verificar que las instalaciones (acabados de paredes, techo, luminarias, puertas, ventanas, etc.) del cuarto de guardado de equipo limpio se encuentren en buen estado y cumplan requerimientos mínimos necesarios.	<i>Realizar una inspección visual contra lista de verificación de los componentes principales que conforman las instalaciones del cuarto de guardado de equipo limpio.</i>	Cumple

**Tabla 34.** Resultados de la calificación de operación del cuarto de guardado de equipo limpio.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Calificación de la Operación	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial en los magnehelics concuerda con las especificaciones establecidas a fin de asegurar los flujos de aire entre las áreas.	<i>Cuarto de guardado de equipo limpio vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in H<sub>2</sub>O o 5 Pa.</i>	Cumple
		<i>Cuarto de guardado de equipo limpio vs Cuarto de lavado <math>\geq 0.02</math> in H<sub>2</sub>O o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Velocidad de aire.</b> Colocar un anemómetro digital a una distancia de 15 centímetros del difusor y verificar que la velocidad del aire suministrado se encuentre dentro de un intervalo requerido para satisfacer los cambios de aire.	<i>La velocidad mínima de salida del difusor será de 102.2 ft/min</i>	Cumple
	<b>Cambios de Aire Por Hora.</b> Calcular el número de cambios de aire por hora mediante la fórmula.  $\text{Cambios de Aire por Hora} = \frac{(\text{m}^3 / \text{seg}) \times (3600 \text{ seg} / \text{h})}{\text{Volumen total del área en m}^3}$	<i>Mayor a 20 Cambios de aire por hora.</i>	Cumple
	<b>Prueba de Humo.</b> Tomar video de la prueba y este deberá reflejar que los flujos de aire en las rejillas y/o difusores ubicados dentro del cuarto de guardado de equipo limpio extraigan o inyecten aire según sea el caso.	<i>Inyectores: La estela de humo deberá dirigirse en sentido contrario a los ductos de aire (hacia el interior del cuarto).            Extractores: la estela de humo deberá dirigirse al interior de los ductos de aire.</i>	Cumple



**Tabla 35.** Resultados de la calificación de ejecución en condiciones estáticas del cuarto de guardado de equipo limpio.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES ESTÁTICAS	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial concuerda con las especificaciones establecidas en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, con el fin de asegurar los flujos de aire.	<i>Cuarto de guardado de equipo limpio vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
		<i>Cuarto de guardado de equipo limpio vs Cuarto de lavado <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Temperatura.</b> Demostrar que la temperatura dentro del cuarto de guardado de equipo limpio en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Temperatura dentro del intervalo comprendido entre 18– 25 °C.</i>	Cumple
	<b>Humedad Relativa.</b> Demostrar que la humedad relativa dentro del cuarto de guardado de equipo limpio en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Humedad relativa dentro del intervalo comprendido entre 30-60 %</i>	Cumple

**Tabla 36.** Resultados de la calificación de ejecución (monitoreo ambiental) en condiciones estáticas del cuarto de guardado de equipo limpio.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES ESTÁTICAS	<b>MONITOREO AMBIENTAL EN CONDICIONES ESTÁTICAS</b>		
	<b>Conteo de Partículas Viables en superficies.</b> Evaluar la cuenta microbiana en superficies (equipo y accesorios) por el método de placas rodac, en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$\leq 50$ UFC/25 $cm^2$ $\leq 100$ UFC/25 $cm^2$ (piso)	Cumple
	<b>Conteo de Partículas Viables en aire (Biotest).</b> Evaluar la cuenta de partículas viables en aire por el método de biotest en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$\leq 100$ UFC/ $m^3$	Cumple
	<b>Conteo de Partículas No Viables en aire.</b> El monitoreo de partículas no viables será satisfactorio si la concentración de partículas medidas en cada punto de muestreo no exceda los límites de concentración de partículas no viables por metro cúbico de aire en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$(0,5-5.0 \mu m)$ $\leq 352\ 000$  $>5.0 \mu m$ $\leq 2\ 930$	Cumple

**Tabla 37.** Resultados de la calificación de ejecución en condiciones dinámicas del cuarto de guardado de equipo limpio.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES DINÁMICAS	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial concuerda con las especificaciones establecidas en presencia del personal y equipo en movimiento y/o funcionamiento, con el fin de asegurar los flujos de aire.	<i>Cuarto de guardado de equipo limpio vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
		<i>Cuarto de guardado de equipo limpio vs Cuarto de lavado <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Temperatura.</b> Demostrar que la temperatura dentro del cuarto de guardado de equipo limpio en presencia del personal y equipo en movimiento y/o funcionamiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Temperatura dentro del intervalo comprendido entre 18– 25 °C.</i>	Cumple
	<b>Humedad Relativa.</b> Demostrar que la humedad relativa dentro del cuarto de guardado de equipo limpio en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Humedad relativa dentro del intervalo comprendido entre 30-60 %.</i>	Cumple.

**Tabla 38.** Resultados de la calificación de ejecución (monitoreo ambiental) en condiciones dinámicas del cuarto de guardado de equipo limpio.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>MONITOREO AMBIENTAL EN CONDICIONES DINÁMICAS</b>			
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES DINÁMICAS	<b>Conteo de Partículas Viables en superficies.</b> Evaluar la cuenta microbiana en superficies (equipo y accesorios) por el método de placas rodac, en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$\leq 50$ UFC/25 $cm^2$ $\leq 100$ UFC/25 $cm^2$ (piso)	Cumple
	<b>Conteo de Partículas Viables en aire (biotest).</b> Evaluar la cuenta de partículas viables en aire por el método de biotest en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$\leq 100$ UFC/ $m^3$	Cumple
	<b>Conteo de Partículas No Viables en aire.</b> El monitoreo de partículas no viables será satisfactorio si la concentración de partículas medidas en cada punto de muestreo no exceda los límites de concentración de partículas no viables por metro cúbico de aire en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$(0,5-5.0 \mu m)$ $\leq 3\ 520\ 000$  $>5.0 \mu m$ $\leq 29\ 300$	Cumple

## F. Resultados del cuarto de preparación de equipo a esterilizar.

**Tabla 39.** Resultados de la calificación de instalación (verificación del sistema de aire del cuarto de preparación de equipo a esterilizar).

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Calificación de la Instalación	<p><b>Calificación del sistema de aire.</b>  <b>Verificación de planos.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arquitectónico.</li> <li>- Unidades manejadoras de aire.</li> <li>- Flujo de aire y diferenciales de presión.</li> </ul>	<p><i>Verificar que los planos se encuentren vigentes y autorizados.</i></p> <p><i>Los planos deben representar el sistema de aire instalado que comprende la UMA-08 (Inyección y Extracción) y UAA-08 que da servicio al cuarto de preparación y guardado de equipo a esterilizar.</i></p>	Cumple
	<p><b>Verificación de las partes del sistema ya instaladas.</b></p> <p>De las partes instaladas y/o modificadas que conforman las unidades manejadoras de aire UMA-08 (inyección y extracción) y UAA-08 (enfriamiento) realizar una inspección técnica de los componentes ya instalados.</p>	<p><i>Verificar que las características técnicas de los equipos ya instalados correspondan con las físicas.</i></p>	Cumple
	<p><b>Documentar los mantenimientos y cambios de ingeniería</b></p> <p>Mediante una revisión retrospectiva de los mantenimientos y cambios de ingeniería documentar y verificar que no se han realizado cambios significativos a los elementos principales que conforman a la UMA-08 y UAA-08 que dan servicio al cuarto de preparación y guardado de equipo a esterilizar.</p>	<p><i>Verificación de los registros de cambios de ingeniería y que los mantenimientos se hayan realizado en tiempo.</i></p>	Cumple
	<p><b>Verificación de la Calibración de los instrumentos de medición críticos del sistema.</b></p> <p>Verificar la calibración de los instrumentos de medición del sistema que sean críticos (por ejemplo magnehelics)</p>	<p><i>Certificados de calibración vigentes de todos los instrumentos empleados.</i></p>	Cumple
	<p><b>Filtros HEPA</b></p> <p>Documentar la existencia de filtro HEPA terminal para el cuarto de preparación de equipo a esterilizar por medio de la copia de los certificados.</p>	<p><i>Adjuntar copia de los certificados del proveedor para los filtros HEPA.</i></p>	Cumple

**Tabla 40.** Resultados de la calificación de instalación (verificación del área) del cuarto de preparación de equipo a esterilizar.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Calificación de Instalación	<b>Calificación del área</b> Documentar y verificar que las instalaciones (acabados de paredes, techo, luminarias, puertas, ventanas, etc.) del cuarto de preparación y guardado de equipo a esterilizar se encuentren en buen estado y cumplan requerimientos mínimos necesarios.	<i>Realizar una inspección visual contra lista de verificación de los componentes principales que conforman las instalaciones del cuarto de preparación y guardado de equipo a esterilizar.</i>	Cumple

**Tabla 41.** Resultados de la calificación de operación del cuarto de preparación de equipo a esterilizar.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Calificación de la Operación	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial en los magnehelics concuerda con las especificaciones establecidas a fin de asegurar los flujos de aire entre las áreas.	<i>Cuarto de preparación y guardado de equipo a esterilizar vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Velocidad de aire.</b> Colocar un anemómetro digital a una distancia de 15 centímetros del difusor y verificar que la velocidad del aire suministrado se encuentre dentro de un intervalo requerido para satisfacer los cambios de aire.	<i>La velocidad mínima de salida del difusor será de 112.5 ft/min</i>	Cumple
	<b>Cambios de Aire Por Hora.</b> Calcular el número de cambios de aire por hora mediante la fórmula. $\text{Cambios de Aire por Hora} = \frac{(\text{m}^3 / \text{seg}) \times (3600 \text{ seg} / \text{h})}{\text{Volumen total del área en m}^3}$	<i>Mayor a 20 Cambios de aire por hora.</i>	Cumple
	<b>Prueba de Humo.</b> Tomar video de la prueba y este deberá reflejar que los flujos de aire en las rejillas y/o difusores ubicados dentro del cuarto de preparación y guardado de equipo a esterilizar extraigan o inyecten aire según sea el caso.	<i>Inyectores: La estela de humo deberá dirigirse en sentido contrario a los ductos de aire (hacia el interior del cuarto).            Extractores: la estela de humo deberá dirigirse al interior de los ductos de aire.</i>	Cumple
	<b>Prueba PAO</b> Se dispersa aerosol (se emplea un aceite de parafina como PAO poli alfa olefina) arriba del filtro y se ajusta el fotómetro al 100%. Después se mide abajo del filtro.	<i>La lectura del fotómetro abajo no deberá superar al 0.01%.</i>	Cumple

**Tabla 42.** Resultados de la calificación de ejecución en condiciones estáticas del cuarto de preparación de equipo a esterilizar.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES ESTÁTICAS	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial concuerda con las especificaciones establecidas en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, con el fin de asegurar los flujos de aire.	<i>Cuarto de preparación y guardado de equipo a esterilizar vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in H<sub>2</sub>O o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Temperatura.</b> Demostrar que la temperatura dentro del cuarto de preparación y guardado de equipo a esterilizar en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Temperatura dentro del intervalo comprendido entre 18– 25 °C.</i>	Cumple
	<b>Humedad Relativa.</b> Demostrar que la humedad relativa dentro del cuarto de preparación y guardado de equipo a esterilizar en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Humedad relativa dentro del intervalo comprendido entre 30-60 %</i>	Cumple

**Tabla 43.** Resultados de la calificación de ejecución (monitoreo ambiental) en condiciones estáticas del cuarto de preparación de equipo a esterilizar.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>MONITOREO AMBIENTAL EN CONDICIONES ESTÁTICAS</b>			
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES ESTÁTICAS	<b>Conteo de Partículas Viables en superficies.</b> Evaluar la cuenta microbiana en superficies (equipo y accesorios) por el método de placas rodac, en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$\leq 50 \text{ UFC}/25 \text{ cm}^2$ $\leq 100 \text{ UFC}/25 \text{ cm}^2$ (piso)	Cumple
	<b>Conteo de Partículas Viables en aire (biotest).</b> Evaluar la cuenta de partículas viables en aire por el método de biotest en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$\leq 100 \text{ UFC}/\text{m}^3$	Cumple
	<b>Conteo de Partículas No Viables en aire.</b> El monitoreo de partículas no viables será satisfactorio si la concentración de partículas medidas en cada punto de muestreo no exceda los límites de concentración de partículas no viables por metro cúbico de aire en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$(0,5-5.0 \mu\text{m})$ $\leq 352 \text{ 000}$  $>5.0 \mu\text{m}$ $\leq 2 \text{ 930}$	Cumple

**Tabla 44.** Resultados de la calificación de ejecución en condiciones dinámicas del cuarto de preparación de equipo a esterilizar.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES DINÁMICAS	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial concuerda con las especificaciones establecidas en presencia del personal y equipo en movimiento y/o funcionamiento, con el fin de asegurar los flujos de aire.	<i>Cuarto de preparación y guardado de equipo a esterilizar vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in H<sub>2</sub>O o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Temperatura.</b> Demostrar que la temperatura dentro del cuarto de preparación y guardado de equipo a esterilizar en presencia del personal y equipo en movimiento y/o funcionamiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Temperatura dentro del intervalo comprendido entre 18– 25 °C.</i>	Cumple
	<b>Humedad Relativa.</b> Demostrar que la humedad relativa dentro del cuarto de preparación y guardado de equipo a esterilizar en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Humedad relativa dentro del intervalo comprendido entre 30-60 %.</i>	Cumple

**Tabla 45.** Resultados de la calificación de ejecución (monitoreo ambiental) en condiciones dinámicas del cuarto de preparación de equipo a esterilizar.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>MONITOREO AMBIENTAL EN CONDICIONES DINÁMICAS</b>			
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES DINÁMICAS	<b>Conteo de Partículas Viables en superficies.</b> Evaluar la cuenta microbiana en superficies (equipo y accesorios) por el método de placas rodac, en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$\leq 50 \text{ UFC}/25 \text{ cm}^2$ $\leq 100 \text{ UFC}/25 \text{ cm}^2$ (piso)	Cumple
	<b>Conteo de Partículas Viables en aire (biotest).</b> Evaluar la cuenta de partículas viables en aire por el método de biotest en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$\leq 100 \text{ UFC}/\text{m}^3$	Cumple
	<b>Conteo de Partículas No Viables en aire.</b> El monitoreo de partículas no viables será satisfactorio si la concentración de partículas medidas en cada punto de muestreo no exceda los límites de concentración de partículas no viables por metro cúbico de aire en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$(0,5-5,0 \mu\text{m})$ $\leq 3\ 520\ 000$  $>5,0 \mu\text{m}$ $\leq 29\ 300$	Cumple

### G. Resultados del cuarto de la autoclave lado no estéril.

**Tabla 46.** Resultados de la calificación de instalación (verificación del sistema de aire) del cuarto de la autoclave lado no estéril.

<b>ETAPA DE LA CALIFICACIÓN</b>	<b>PARÁMETRO A EVALUAR</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>Calificación de la Instalación</b>	<b>Calificación del sistema de aire.</b> <b>Verificación de planos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arquitectónico.</li> <li>- Unidades manejadoras de aire.</li> <li>- Flujo de aire y diferenciales de presión.</li> </ul>	<i>Verificar que los planos se encuentren vigentes y autorizados.</i>  <i>Los planos deben representar el sistema de aire instalado que comprende la UMA-11 (Inyección y Extracción) y UAA-11 (Enfriamiento) que da servicio al cuarto de la autoclave lado no estéril.</i>	Cumple
	<b>Verificación de las partes del sistema ya instaladas.</b>  De las partes instaladas y/o modificadas que conforman las unidades manejadoras de aire UMA-11 (inyección y extracción) y UAA-11 (enfriamiento) realizar una inspección técnica de los componentes ya instalados.	<i>Verificar que las características técnicas de los equipos ya instalados correspondan con las físicas.</i>	Cumple
	<b>Documentar los mantenimientos y cambios de ingeniería</b>  Mediante una revisión retrospectiva de los mantenimientos y cambios de ingeniería documentar y verificar que no se han realizado cambios significativos a los elementos principales que conforman a la UMA-11 y UAA-11 que dan servicio al cuarto de la autoclave lado no estéril.	<i>Verificación de los registros de cambios de ingeniería y que los mantenimientos se hayan realizado en tiempo.</i>	Cumple
	<b>Verificación de la Calibración de los instrumentos de medición críticos del sistema.</b>  Verificar la calibración de los instrumentos de medición del sistema que sean críticos (por ejemplo magnehelics)	<i>Certificados de calibración vigentes de todos los instrumentos empleados.</i>	Cumple
	<b>Filtros HEPA</b>  Documentar la existencia de filtro HEPA para la UMA-11 por medio de la copia de los certificados.	<i>Adjuntar copia de los certificados del proveedor para los filtros HEPA.</i>	Cumple

**Tabla 47.** Resultados de la calificación de instalación (verificación del área) del cuarto de la autoclave lado no estéril.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Calificación de Instalación	<b>Calificación del área</b> Documentar y verificar que las instalaciones (acabados de paredes, techo, luminarias, puertas, ventanas, etc.) del cuarto de la autoclave lado no estéril se encuentren en buen estado y cumplan requerimientos mínimos necesarios.	<i>Realizar una inspección visual contra lista de verificación de los componentes principales que conforman las instalaciones del cuarto de la autoclave lado no estéril.</i>	Cumple

**Tabla 48.** Resultados de la calificación de operación del cuarto de la autoclave lado no estéril.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Calificación de la Operación	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial en los magnehelics concuerda con las especificaciones establecidas a fin de asegurar los flujos de aire entre las áreas.	<i>Cuarto de la autoclave lado no estéril vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in H<sub>2</sub>O o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Velocidad de aire.</b> Colocar un anemómetro digital a una distancia de 15 centímetros del difusor y verificar que la velocidad del aire suministrado se encuentre dentro de un intervalo requerido para satisfacer los cambios de aire.	<i>La velocidad mínima de salida del difusor será de 333.0 ft/min</i>	Cumple
	<b>Cambios de Aire Por Hora.</b> Calcular el número de cambios de aire por hora mediante la fórmula. $\text{Cambios de Aire por Hora} = \frac{(\text{m}^3 / \text{seg}) \times (3600 \text{ seg} / \text{h})}{\text{Volumen total del área en m}^3}$	<i>Mayor a 20 Cambios de aire por hora.</i>	Cumple
	<b>Prueba de Humo.</b> Tomar video de la prueba y este deberá reflejar que los flujos de aire en las rejillas y/o difusores ubicados dentro del cuarto de la autoclave lado no estéril extraigan o inyecten aire según sea el caso.	<i>Inyectores: La estela de humo deberá dirigirse en sentido contrario a los ductos de aire (hacia el interior del cuarto).                      Extractores: la estela de humo deberá dirigirse al interior de los ductos de aire.</i>	Cumple



**Tabla 49.** Resultados de la calificación de ejecución en condiciones estáticas del cuarto de la autoclave lado no estéril.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN <b>CONDICIONES ESTÁTICAS</b>	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial concuerda con las especificaciones establecidas en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, con el fin de asegurar los flujos de aire.	<i>Cuarto de la autoclave lado no estéril vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Temperatura.</b> Demostrar que la temperatura dentro del cuarto de la autoclave lado no estéril en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Temperatura dentro del intervalo comprendido entre 18– 25 °C.</i>	Cumple
	<b>Humedad Relativa.</b> Demostrar que la humedad relativa dentro cuarto de la autoclave lado no estéril en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Humedad relativa dentro del intervalo comprendido entre 30-60 %</i>	Cumple

**Tabla 50.** Resultados de la calificación de ejecución (monitoreo ambiental) en condiciones estáticas del cuarto de la autoclave lado no estéril.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN <b>CONDICIONES ESTÁTICAS</b>	<b>MONITOREO AMBIENTAL EN CONDICIONES ESTÁTICAS</b>		
	<b>Conteo de Partículas Viables en superficies.</b> Evaluar la cuenta microbiana en superficies (equipo y accesorios) por el método de placas rodac, en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$\leq 50$ UFC/25 cm <sup>2</sup> $\leq 100$ UFC/25 cm <sup>2</sup> (piso)	Cumple
	<b>Conteo de Partículas Viables en aire (biotest).</b> Evaluar la cuenta de partículas viables en aire por el método de biotest en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$\leq 100$ UFC/m <sup>3</sup>	Cumple
	<b>Conteo de Partículas No Viables en aire.</b> El monitoreo de partículas no viables será satisfactorio si la concentración de partículas medidas en cada punto de muestreo no exceda los límites de concentración de partículas no viables por metro cúbico de aire en ausencia de personal y equipo sin funcionar y/o en movimiento.	$(0,5-5.0 \mu m)$ $\leq 352\ 000$  $>5.0 \mu m$ $\leq 2\ 930$	Cumple

**Tabla 51.** Resultados de la calificación de ejecución en condiciones dinámicas del cuarto de la autoclave lado no estéril.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES DINÁMICAS	<b>Presión Diferencial.</b> Verificar que la presión diferencial concuerda con las especificaciones establecidas en presencia del personal y equipo en movimiento y/o funcionamiento, con el fin de asegurar los flujos de aire.	<i>Cuarto de la autoclave lado no estéril vs pasillo de fabricación <math>\geq 0.02</math> in <math>H_2O</math> o 5 Pa.</i>	Cumple
	<b>Temperatura.</b> Demostrar que la temperatura dentro del cuarto de la autoclave lado no estéril en presencia del personal y equipo en movimiento y/o funcionamiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Temperatura dentro del intervalo comprendido entre 18– 25 °C.</i>	Cumple
	<b>Humedad Relativa.</b> Demostrar que la humedad relativa dentro del cuarto de la autoclave lado no estéril en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento, se encuentra dentro del intervalo de las especificaciones establecidas.	<i>Humedad relativa dentro del intervalo comprendido entre 30-60 %.</i>	Cumple

**Tabla 52.** Resultados de la calificación de ejecución (monitoreo ambiental) en condiciones dinámicas del cuarto de la autoclave lado no estéril.

ETAPA DE LA CALIFICACIÓN	PARÁMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<b>Calificación de Ejecución</b>  RESUMEN DE TRES DIAS DE PRUEBAS EN CONDICIONES DINÁMICAS	<b>MONITOREO AMBIENTAL EN CONDICIONES DINÁMICAS</b>		
	<b>Conteo de Partículas Viables en superficies.</b> Evaluar la cuenta microbiana en superficies (equipo y accesorios) por el método de placas rodac, en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$\leq 50$ UFC/25 $cm^2$ $\leq 100$ UFC/25 $cm^2$ (piso)	Cumple
	<b>Conteo de Partículas Viables en aire (biotest).</b> Evaluar la cuenta de partículas viables en aire por el método de biotest en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$\leq 100$ UFC/ $m^3$	Cumple
	<b>Conteo de Partículas No Viables en aire.</b> El monitoreo de partículas no viables será satisfactorio si la concentración de partículas medidas en cada punto de muestreo no exceda los límites de concentración de partículas no viables por metro cúbico de aire en presencia de personal y equipo en funcionamiento y/o movimiento.	$(0,5-5.0 \mu m)$ $\leq 3\ 520\ 000$  $>5.0 \mu m$ $\leq 29\ 300$	Cumple



### 10.3 RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN.

**Tabla 53.** Resumen de los resultados obtenidos durante la calificación de instalación de las áreas clase “C”.

RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DE LAS ÁREAS CLASE "C"								
Área	Sistema HVAC	Calificación del sistema de aire.					Calificación del área.	Resultado
		Verificación de planos.	Verificación de las partes del sistema ya instaladas.	Mantenimientos y Cambios de ingeniería.	Calibración de los instrumentos de medición críticos del sistema.	Filtros HEPA.		
Órdenes Surtidas.	UMA-02 (Inyección) y UMA-05 (Extracción)	Plano Arquitectónico. Unidades manejadoras de aire. Flujo de aire y diferenciales de presión.	Revisión retrospectiva de los mantenimientos y cambios de ingeniería que conforman a la UMA o UAA del área a la cual da servicio.	La inspección técnica de los componentes ya instalados y/o modificadas que conforman las UMA's y UAA's correspondan con las físicas.	Certificados de calibración vigentes de todos los instrumentos empleados.	Filtros HEPA terminales	Inspección visual contra lista de verificación de los componentes principales que conforman las instalaciones: Acabados de paredes, techo, luminarias, puertas, ventanas, etc se encuentran en buen estado y cumplen con los requerimientos mínimo necesarios.	CUMPLE
Oftálmicos 2.								CUMPLE
Oftálmicos 3.								CUMPLE
Oftálmicos 4.	UMA-06 (Inyección) y UMA-05 (Extracción)							CUMPLE
Cuarto de Guardado de Equipo Limpio.	UMA-09 (Inyección y Extracción) UAA-09 (Enfriamiento)							CUMPLE
Cuarto de Preparación de Equipo para Esterilizar.	UMA-08 (Inyección y Extracción) UAA-08 (Enfriamiento)							CUMPLE
Cuarto de la Autoclave No Estéril.	UMA-11 (Inyección y Extracción) UAA-11 (Enfriamiento)							CUMPLE



**Tabla 54.** Resumen de los resultados obtenidos durante la calificación de operación de las áreas clase “C”

<b>RESUMEN DE RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN PARA LAS ÁREA CLASE "C"</b>					
<b>Área</b>	<b>Especificación Presión Diferencial</b>	<b>Especificación Velocidad de aire.</b>	<b>Especificación Cambios de Aire Por Hora.</b>	<b>Especificación Prueba de Humo.</b>	<b>Resultado</b>
Órdenes surtidas	≥ 0.02 in H2O o 5 Pa.	velocidad mínima de salida del difusor 90 ft/min	Mayor a 20 Cambios de aire por hora.	El video de la prueba refleja que los flujos de aire en las rejillas y/o difusores ubicados dentro de las áreas inyecten o extraigan aire según sea el caso.	CUMPLE
Oftálmicos 2					CUMPLE
Oftálmicos 3		CUMPLE			
Oftálmicos 4		CUMPLE			
Cuarto de guardado de equipo limpio		velocidad mínima de salida del difusor 102.2 ft/min			CUMPLE
Cuarto de preparación y guardado de equipo a esterilizar		velocidad mínima de salida del difusor 112.5 ft/min			CUMPLE
Cuarto de la autoclave lado no estéril		velocidad mínima de salida del difusor 333.0 ft/min			CUMPLE



**Tabla 55.** Resumen de los resultados obtenidos durante la calificación de ejecución (condiciones estáticas y dinámicas) para temperatura, humedad relativa y presión diferencial de las áreas clase "C".

RESUMEN DE RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN DE EJECUCIÓN DE TEMPERATURA, HUMEDAD RELATIVA Y PRESION DIFERENCIAL DE LAS ÁREA CLASE "C"							
Área	Especificación Condiciones Estáticas y Dinámicas	Temperatura °C		Humedad Relativa %		PRESIÓN DIFERENCIAL	
		Condiciones Estáticas	Condiciones Dinámicas	Condiciones Estáticas	Condiciones Dinámicas	Condiciones Estáticas	Condiciones Dinámicas
Ordenes Surtidas.	Temperatura dentro del intervalo comprendido entre 18– 25 °C.  Humedad relativa dentro del intervalo comprendido entre 30- 60 %  Presión diferencial $\geq$ 0.02 in H <sub>2</sub> O o 5 Pa	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Oftálmicos 2.		CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Oftálmicos 3.		CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Oftálmicos 4.		CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Cuarto de Guardado de Equipo Limpio.		CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Cuarto de Preparación de Equipo para Esterilizar.		CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Cuarto de la Autoclave No Estéril.		CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

**Monitoreo Ambiental**

**Tabla 56.** Resumen de los resultados obtenidos durante la calificación de ejecución para el monitoreo ambiental en superficies de las áreas clase "C".

<b>RESUMEN DE RESULTADOS DEL MONITOREO AMBIENTAL EN SUPERFICIES DE LAS ÁREA CLASE "C"</b>			
<b>Área</b>	<b>Especificación</b>	<b>MONITOREO SUPERFICIES (RODAC)</b>	
		<b>Condiciones Estáticas</b>	<b>Condiciones Dinámicas</b>
Ordenes Surtidas.	$\leq 50 \text{ UFC}/25 \text{ cm}^2$ $\leq 100 \text{ UFC}/25 \text{ cm}^2$ (piso)	CUMPLE	CUMPLE
Oftálmicos 2.		CUMPLE	CUMPLE
Oftálmicos 3.		CUMPLE	CUMPLE
Oftálmicos 4.		CUMPLE	CUMPLE
Cuarto de Guardado de Equipo Limpio.		CUMPLE	CUMPLE
Cuarto de Preparación de Equipo para Esterilizar.		CUMPLE	CUMPLE
Cuarto de la Autoclave No Estéril.		CUMPLE	CUMPLE

**Tabla 57.** Resumen de los resultados obtenidos durante la calificación de ejecución para el monitoreo ambiental en aire de partículas viables para áreas clase "C".

<b>RESUMEN DE RESULTADOS DEL MONITOREO AMBIENTAL EN AIRE DE LAS ÁREA CLASE "C"</b>			
<b>Área</b>	<b>Especificación</b>	<b>MONITOREO DE PARTICULAS VIABLES EN AIRE (BIOTEST)</b>	
		<b>Condiciones Estáticas</b>	<b>Condiciones Dinámicas</b>
Ordenes Surtidas.	$\leq 100 \text{ UFC}/\text{m}^3$	CUMPLE	CUMPLE
Oftálmicos 2.		CUMPLE	CUMPLE
Oftálmicos 3.		CUMPLE	CUMPLE
Oftálmicos 4.		CUMPLE	CUMPLE
Cuarto de Guardado de Equipo Limpio.		CUMPLE	CUMPLE
Cuarto de Preparación de Equipo para Esterilizar.		CUMPLE	CUMPLE
Cuarto de la Autoclave No Estéril.		CUMPLE	CUMPLE

**Tabla 58.** Resumen de los resultados obtenidos durante la calificación de ejecución para el monitoreo ambiental en aire de partículas no viables para áreas clase "C".

<b>RESUMEN DE RESULTADOS DEL MONITOREO AMBIENTAL PARTICULAS NO VIABLES DE LAS ÁREA CLASE "C"</b>						
Área	Especificaciones Partículas no viables/m <sup>3</sup> de aire Estáticas / Dinámicas		Condiciones Estáticas		Condiciones Dinámicas	
	(0,5-5.0 µm)	>5.0 µm	(0,5-5.0 µm)	>5.0 µm	(0,5-5.0 µm)	>5.0 µm
Ordenes Surtidas.	≤352 000 / ≤3 520 000	≤2 930/ ≤29 300	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Oftálmicos 2.			CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Oftálmicos 3.			CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Oftálmicos 4.			CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Cuarto de Guardado de Equipo Limpio.			CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Cuarto de Preparación de Equipo para Esterilizar.			CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Cuarto de la Autoclave No Estéril.			CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE



## 11. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La calificación de instalación demostró que el sistema de aire como las áreas a las cuales da servicio cumplen con los requerimientos establecidos en la calificación de instalación. La revisión retrospectiva de cambios de ingeniería, mantenimientos preventivos y correctivos a las áreas limpias, unidades manejadoras de aire, unidades acondicionadoras de aire y la inspección visual del área contra lista de verificación permiten demostrar que el sistema de aire como las instalaciones satisfacen los parámetros evaluados, demostrando que no existen cambios significativos al sistema.

Para la calificación de operación los resultados obtenidos en la prueba de humo, velocidad de aire, cambios de aire por hora y presiones diferenciales realizadas para evaluar las condiciones operativas de la unidad manejadora de aire, cumplen con los requerimientos normativos establecidos en los estándares corporativos y normas nacionales.

Las áreas cumplen con las especificaciones de presión diferencial establecidas manteniendo presiones mayores o iguales a 0.02 in H<sub>2</sub>O (5 Pa). Así mismo se verificó el cumplimiento con los flujos de aire indicados en el plano de flujos de aire y diferenciales de presión para las áreas calificadas.

La velocidad de aire dentro de las áreas satisface la velocidad mínima de aire requerida para cumplir más de 20 cambios de aire por hora requeridos para cada una de las áreas calificadas, por lo que cumplen con la especificación establecida.

Los videos de la Prueba de humo se encuentran incluidos en los protocolos de calificación en los cuales se puede observar como la estela de humo en las rejillas de inyección presenta un flujo de aire hacia el interior del cuarto, en cuanto a la extracción, la estela de humo se dirige hacia el interior de las rejillas por lo que cumplen con la especificación establecida.





La calificación de ejecución incluye la verificación de presiones diferenciales, temperatura; humedad relativa, monitoreo de partículas viables superficies, partículas viables en aire, y de partículas no viables, en condiciones estáticas y dinámicas para áreas clase "C".

Las lecturas de presión diferencial tomadas de manera individual en las áreas durante los tres días en condiciones estáticas y condiciones dinámicas cumplen con la especificación de establecidas manteniendo presiones mayores o iguales a 0.02 in H<sub>2</sub>O (5 Pa).

Las lecturas de temperatura tomadas de manera individual en las áreas durante los tres días en condiciones estáticas y condiciones dinámicas cumplen con la especificación de 18-25 °C.

Las lecturas de humedad relativa tomadas de manera individual para los cuartos de guardo de equipo limpio, preparación de equipo para esterilizar y autoclave lado no estéril durante los tres días en condiciones estáticas y condiciones dinámicas cumplen con la especificación de 30-60%.

Las lecturas de humedad relativa para los cuartos de órdenes surtidas, oftálmicos 2, oftálmicos 3 y oftálmicos 4 en condiciones estáticas y dinámicas no cumplen con la especificación presentando lecturas por debajo del 30 %. Se elaboró un análisis de riesgo donde se propone implementar un sistema para el control de humedad, no obstante se determinó que el impacto es menor ya que los controles existentes durante el proceso de fabricación permiten demostrar que la calidad del producto no se ve afectada por la baja de humedad relativa en dichos cuartos.

#### MONITOREO AMBIENTAL.

Los resultados obtenidos en los muestreos de superficies para el conteo de partículas viables en condiciones estáticas y dinámicas tomadas durante los tres días para las áreas calificadas cumplen con las especificaciones microbiológicas ya que todos los puntos monitoreados estuvieron dentro de las especificaciones.



El conteo microbiológico del aire por el método de biotest en condiciones estáticas y dinámicas se encuentra dentro de las especificaciones microbiológicas para las áreas calificadas.

El conteo de partículas no viables de 0.5  $\mu\text{m}$  a 5.0  $\mu\text{m}$  y  $> 5\mu\text{m}$ , en condiciones estáticas y dinámicas tomadas durante los tres días se encuentra dentro de las especificaciones.

El cumplimiento de las partículas viables en aire, superficies y no viables permite disminuir cualquier riesgo potencial de contaminación entre las áreas evitando de esta forma influir negativamente en la calidad de los productos.

En base a los resultados obtenidos del monitoreo ambiental (partículas no viables, partículas viables en superficies y partículas viables en aire) se sugieren los puntos fijos y de rotación para el monitoreo de rutina.

La rotación de los puntos quiere decir que se debe seleccionar un punto (de los indicados a rotar) para el primer monitoreo y al siguiente muestreo se realizará con el punto consecutivo (de los indicados a rotar).

Los puntos marcados como de rotación funcionan como indicadores del comportamiento del sistema por lo que es importante hacer una verificación y evaluación de estos con respecto a los puntos seleccionados como fijos (aquellos que muestran una mayor importancia/prioridad por el impacto que pudieran llegar a tener sobre el área) esto se llevará a cabo en base a los resultados de verificaciones posteriores. Cualquier modificación a los puntos seleccionados para el monitoreo ambiental deberá ser evaluada por el área de validación.

Las áreas calificadas seguirán operando en condiciones validadas siempre y cuando se mantenga el monitoreo de rutina y la rotación de los puntos seleccionados cualquier modificación a los puntos seleccionados para el monitoreo ambiental deberá ser evaluada por el área de validación.



La recalificación y/o revalidación de las áreas se requerirá sólo después de haber efectuado un cambio mayor (recalificación por evento) a los sistemas de aire, a las áreas y/o que se presenten desviaciones a los parámetros de control o bien que haya transcurrido el tiempo establecido en procedimiento vigente ME.T94.3SOP3.0004.

Revalidación o Recalificación de Procesos, Sistemas y Equipos en la Planta de Alcon México para este tipo de sistemas. La revalidación se efectuará para garantizar que se sigan cumpliendo los parámetros del desempeño de la validación original.



## 12. CONCLUSIONES

Los protocolos de las áreas calificadas fueron aplicados y cerrados en base a lo programado en el plan maestro de validación.

El parámetro de humedad relativa no cumple para todas las áreas calificadas en este trabajo; la desviación fue soportada por medio de un análisis de riesgo donde se propone implementar un sistema para el control de humedad y se determina que los controles existentes durante el proceso de fabricación permiten demostrar que la calidad del producto no se ve afectada por la baja de humedad relativa, por tanto no hay riesgo alguno para el paciente.

Los resultados obtenidos en la calificación de instalación, operación y ejecución del sistema de aire HVAC que da servicio a las áreas queda calificado y se encuentra en condiciones ambientales óptimas que permiten mantener y garantizar un ambiente limpio y controlado para áreas "Clase C" de tal manera que se pueda llevar a cabo la fabricación de productos oftálmicos de manera segura, confiable y reproducible.



### 13. REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, “Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica Dedicados a la Fabricación de Medicamentos”.
2. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos”.
3. Organización Mundial de la Salud., Serie de Reportes Técnicos. *Reunión de Expertos de la OMS Sobre Especificaciones Para Preparaciones Farmacéuticas*. Informe No. 40, Anexo 2 *Lineamientos suplementarios en buenas prácticas de Manufactura sobre sistemas de calor, ventilación y aire acondicionado en formas farmacéuticas no estériles*. Ginebra 2006.
4. Alcon México., Procedimiento Normalizado de Operación ME.M00.3SOP3.00074.R01, “Manejo del Contador de partículas MET ONE modelo 3313”.
5. Alcon México., Procedimiento Normalizado de Operación ME.M95.3SOP2.00012.R05, “Manejo del RCS Biotest Plus”.
6. Alcon México., Procedimiento Normalizado de Operación ME.R07.3SOP2.0035. R01, “Requisitos para los filtros terminales HEPA (absolutos) y su prueba de integridad”.
7. Alcon México., Procedimiento Normalizado de Operación ME.M95.2MTP.05000.R04, “Método Rodac para monitoreo de superficies (método general)”.
8. Comisión Interintitucional de Buenas Prácticas de Fabricación., Abbot Laboratories de México S.A. de C.V., *Buenas Prácticas de Validación*. Monografía Técnica No. 24, Primera Edición. México D.F. 2006.



9. Food Drug Administration, Guideline on General principles of Process Validation, January 2011
10. Salazar Macian Ramon, et. al., Cualificación y Validación, Elementos básicos de la calidad y productividad, Romargraf S.A. Barcelona 2007.
11. Alpizar Ramos María del Socorro, Hernández Baltazar Efrén. *Formas Farmacéuticas Sólidas*. Facultad de Química, UNAM. Segunda Edición. México D.F. 2009.
12. Organización Mundial de la Salud, *Módulo 3, Parte 3: Diseño, calificación y mantenimiento, 27 Diapositivas*.
13. Enfarma., Especial Empaque y Ambientes Controlados, Editores Industriales S.A. de C.V. y Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México A.C. 2011, 24-28p.
14. International Standard, ISO 14644-1, "Cleanrooms and associated controlled environments- Part 1: Classification of air cleanliness".
15. Novartis, Quality Manual. *Cleanliness Zoning Policy for the Manufacture of Sterile Drug Products and the respective (Sterile) Drug Substances*. Implementation Guideline N6.2.1, Edition 02, July 2008.
16. Novartis, GMP Assessment Standars for Third Parties, *Cleanliness Zoning, AS 04. GQO Quality Standards & Legislation*. Edition 02, July 2008.
17. Alcon México., Procedimiento Normalizado de Operación ME.R93.3SOP2.0006. R10, "Pruebas de Velocidad de aire en los filtros HEPA".
18. Alcon México., Procedimiento Normalizado de Operación. *Monitoreo de las áreas de fabricación para oftálmicos*. No Procedimiento: ME.M98.3SOP2.00059.R12., 34p.



19. Rosa PI, STE compliance services, II Congreso Egarense “Legionella y Calidad del aire: el reto de hoy” Cualificación / Validación de zonas limpias de riesgo 22 y 23 Noviembre 2006, 53 Diapositivas.
20. Alcon México., Procedimiento Normalizado de Operación “Corporate Standard for Validation”, CORP-000215.
21. Alcon México., Procedimiento Normalizado de Operación “Environmental Monitoring for Air, Surfaces and Personnel”, CORP-000208.
22. Alcon México., Procedimiento Normalizado de Operación ME.J93.3SOP2.0013.R11, “Programa de Calibración”.
23. Alcon México., Procedimiento Normalizado de Operación ME.F94.3SOP2.0009.R10, “Registro de temperatura y humedad relativa en almacén de materias primas y áreas productivas”.
24. Alcon México., Procedimiento Normalizado de Operación ME.E03.3SOP3.0038.R06, “Mantenimiento preventivo a UMA´s que dan servicio a áreas no estériles”.
25. Alcon México., Procedimiento Normalizado de Operación ME.E99.3SOP2.0019.R09, “Mantenimiento Preventivo y Correctivo a Equipos y áreas de Manufactura”.
26. Novartis. Standard. *Cleanliness Zoning*. Document CORP-002571, Version 1.0; Current Most-Recent., December 2012.
27. North ENV- Environmental Monitoring. Standard Operating Procedure. *Requalification Procedure for Clean Rooms*. Document FWMDOC-00818, Version 17.0; May 2009.



## 14. ANEXOS

**ANEXO 1.** Ejemplo de plano arquitectónico, flujos de aire y presión y unidades manejadoras de aire.

**ANEXO 2.** Ejemplo de formato para el registro de las características técnicas de los equipos.

**ANEXO 3.** Revisión de cambios de ingeniería y mantenimientos.

**ANEXO 4.** Ejemplo de lista de verificación del área.

**ANEXO 5.** Ejemplo de tabla para el registro de presión diferencial durante la calificación de operación.

**ANEXO 6.** Ejemplo de tabla para el registro de hallazgos encontrados en la prueba de humo durante la calificación de operación.

**ANEXO 7.** Ejemplo de tabla para el registro de presión diferencial para condiciones estáticas y dinámicas.

**ANEXO 8.** Ejemplo de tabla para el registro de temperatura para condiciones estáticas y dinámicas.

**ANEXO 9.** Ejemplo de tabla para el registro de humedad relativa para condiciones estáticas y dinámicas.

**ANEXO 10.** Ejemplo del diagrama con la selección de puntos de muestreo para partículas viables.

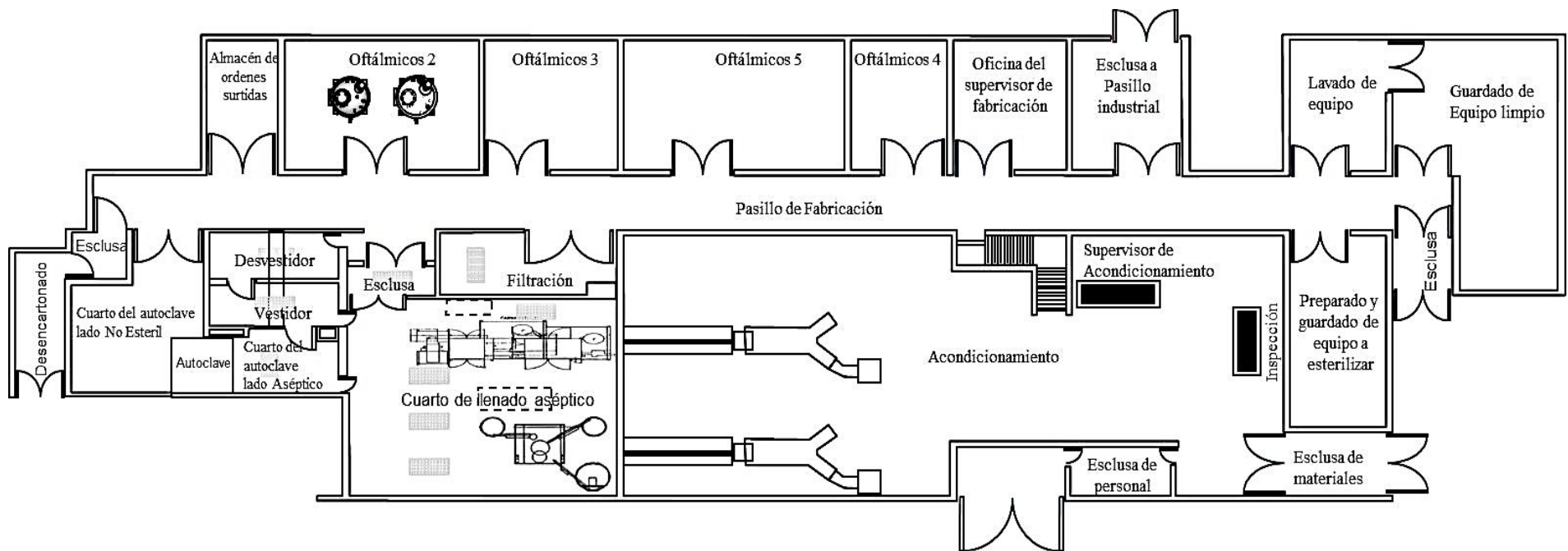
**ANEXO 11.** Ejemplo del diagrama con la selección de puntos de muestreo para partículas no viables.

**ANEXO 12.** Ejemplo de formato de registro del personal durante el monitoreo ambiental y en condiciones dinámicas.



## ANEXO 1

Ejemplo del plano arquitectónico de la planta de Alcon México





## ANEXO 2.

Ejemplo de formato para el registro de las características técnicas de los equipos.

### UMA-09

#### DATOS GENERALES

Identificación del equipo:	UMA-09, Folio 461N.		
Servicio:	Inyección /Extracción.		
Marca:	McQuay Air Stream.		
Modelo:	A008GX050 APVH1H1.		
No. De Serie:	UP-0248-01-B.		
Ventilador centrifugo	Marca: COMEFRI.		
	No. de serie: 2003/50		
	Tipo: Tipe-Size FAN ATZAF, Tamaño -12-12T2.		
	Número de serie: 2003150 FAN CODE 82204002.		
	RPM Máx 4350, Temperatura, 185°F, Polea tipo 2B de $\phi 3^{5/8}$ .		
	2 Chamuceras SKF YAR 206-103-2F.		
	Motor del ventilador	Marca: Baldor, Catálogo No. M3218T SPEC 36B 101 T181 HI.	
		Potencia: 5 HP, 60 HZ,	
		Diseño B, Clase B, Código J	
		RPM 1750.	
		Volts 208/230/460, Amperaje 14-13.8/6.9A	
	2 Filtros perfect pleat 20x24x2 pulgadas Marca VECO ó AAF desechables.		
	1 Filtros perfect pleat 12x24x2 pulgadas Marca VECO ó AAF desechables.		
	2 Filtros varicell 20x24x4 pulgadas Marca VECO ó AAF desechables.		
1 Filtros varicell 12x24x4 pulgadas Marca VECO ó AAF desechables.			
2 Filtros HEPA ASTROCELL HACX CON 99.97% de eficiencia 24x24x11.5 pulgadas desechables.			
Ubicación:	Azotea		

#### COMENTARIOS ADICIONALES

--

**Realizado por:** \_\_\_\_\_ **Firma:** \_\_\_\_\_ **Fecha:** \_\_\_\_\_

**Revisado por:** \_\_\_\_\_ **Firma:** \_\_\_\_\_ **Fecha:** \_\_\_\_\_



**ANEXO 3.**

Revisión de cambios de ingeniería y mantenimientos.

ANEXO __ <b>REVISIÓN DE LOS MANTENIMIENTOS Y CAMBIOS DE INGENIERIA</b>		
<b><i>Datos del proceso de fabricación, instalación, equipo, sistema crítico o sistemas de cómputo que se modificó o recibió mantenimiento.</i></b>		
NOMBRE DEL EQUIPO, SISTEMA, CAMBIO O MANTENIMIENTO REALIZADO:		
Nº CONTROL DE CAMBIOS (N/A si se trata de mantenimiento):		
<b><i>Descripción del mantenimiento o cambio de ingeniería</i></b>		
<i>Describir brevemente el mantenimiento o cambio, evidenciar que se han seguido los pasos establecidos en el plan del mantenimiento o cambio de ingeniería. Incluir cualquier desviación al plan original.</i>		
Mantenimiento o cambio de ingeniería:		
Fecha de realización:		
<b><i>Pruebas realizadas después del mantenimiento o cambio de ingeniería</i></b>		
<i>Describir las pruebas realizadas. Incluir cualquier desviación a los resultados esperados. Si se ha descrito la realización de pruebas de calificación, anotar en el bloque de documentación adjunta las referencias (números de documento) donde quedo documentada las pruebas de calificación.</i>		
<b><i>El cambio fue aceptado</i></b> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		
DOCUMENTACIÓN ADJUNTA <sup>(1)</sup> : <i>(Si es necesario adjuntar o referenciar toda la documentación generada durante la ejecución que de soporte al cambio o mantenimiento realizado)</i>		
Realizo:	_____	_____/_____/_____ Fecha
	Nombre	Firma
Reviso:	_____	_____/_____/_____ Fecha
	Nombre	Firma

(1) Adjuntar copias de la documentación referida si es necesario



### ANEXO 4.

Ejemplo de lista de verificación del área.

#### CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DEL CUARTO DE GUARDADO DE EQUIPO LIMPIO

Inspección a	Especificado	Resultado	
		Si	No
<b>Acabados superficiales</b>			
Material de construcción	Curva sanitaria entre techo-pared está fabricada de resina epóxica.		
<b>Techo-pared</b>	¿Existe curva sanitaria entre el techo y la pared?		
	¿La curva sanitaria y las paredes están pintadas?		
	¿La curva sanitaria y las paredes no presentan grietas?		
Material de construcción	Zoclo sanitario piso-pared está fabricado de resina epóxica		
<b>Piso-pared</b>	¿Existe zoclo sanitario entre el piso y la pared?		
	¿El zoclo sanitario y las paredes están pintadas?		
	¿El zoclo sanitario y las paredes no presentan grietas?		
Material de construcción	Curva sanitaria entre pared - pared está fabricado de resina epóxica		
<b>Pared-pared</b>	¿Existe curva sanitaria entre pared y pared?		
	¿La curva sanitaria y las paredes están pintadas?		
	¿La curva sanitaria y las paredes no presentan grietas?		
<b>Techo</b>			
Material de construcción	Falso plafón de tablaroca corrido		
Acabado	Pintura epóxica blanca.		
	¿El plafón no presenta cuarteaduras?		
	¿El acabado del falso plafón es liso?		
<b>Paredes</b>			
Material de construcción	Muro de tabique rojo/muro de durock/muro de tablaroca		
Acabado	Aplanado de yeso liso o resina epóxica		
	¿Los muros no presentan grietas y/o cuarteaduras?		
	¿El acabado de los muros es liso (piel de naranja)?		
<b>Piso</b>			
Material de construcción	Mortero epóxico arpi-sep		
	¿El acabado no presenta grietas?		

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Verificó: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_



**ANEXO 4.**  
*(Continuación)*

Ejemplo de lista de verificación del área.

**CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DEL CUARTO DE  
GUARDADO DE EQUIPO LIMPIO**  
*(Continuación)*

Inspección a	Especificado	Resultado	
		Si	No
<b>Luminarias</b>			
Iluminación	Unidad de alumbrado fluorescente tipo integral para dos lámparas de 32 Watts.		
	¿Las luminarias encienden después de que el apagador ha sido encendido?		
Terminación de lámparas	Marco fijo, acrílico transparente.		
	¿El marco es fijo?		
<b>Instalación eléctrica</b>			
Contactos	Monofásicos 110 V y Trifásicos de 220 con seguro de media vuelta.		
	¿Existen contactos en el área?		
<b>Puertas</b>			
Material de construcción	Puerta sanitaria de aluminio/ Acero Inoxidable		
Bisagras	Hidráulicas superiores		
	¿Las puertas abren y cierran libremente?		
	¿Están ocultas las bisagras?		
Manijas	Jaladoras planas de aluminio/ Jaladoras de redondo en acero inoxidable		
Acabado	Natural		
Cristal	Flotado sellados con silicón		
	¿El cristal está sellado con silicón?		
	¿El cristal se encuentra bien sellado?		

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

¿Satisface el criterio de aceptación? [SI]/[NO] \_\_\_\_\_

Realizado por/fecha: \_\_\_\_\_ Verificado por/fecha: \_\_\_\_\_



### ANEXO 5

Ejemplo de tabla para el registro de presión diferencial durante la calificación de operación.

#### MEDIDAS DE LA PRESION DIFERENCIAL

<i>Fecha:</i>		<b>PRESION DIFERENCIAL (In de H<sub>2</sub>O)</b>	<b>INSTRUMENTO EMPLEADO</b>	<b>LECTURA TOMADA POR:</b>
<i>Hora:</i>				
Cuarto de guardado de equipo limpio vs pasillo de fabricación				
Cuarto de guardado de equipo limpio vs cuarto de lavado				

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Verificó \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_



### ANEXO 6

Ejemplo de tabla para el registro de hallazgos encontrados en la prueba de humo durante la calificación de operación.

#### SISTEMA DE INYECCIÓN Y EXTRACCIÓN DE AIRE

DATOS GENERALES		Aceptado	
		Si	No
Sistema de inyección de aire	La estela de humo en la(s) rejilla(s) de inyección deberá observarse hacia el interior del cuarto.		
Sistema de extracción de aire	La estela de humo debe observarse hacia adentro de la (s) rejilla (s) de extracción.		

#### COMENTARIOS ADICIONALES


Realizado por: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Revisado por: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_



**ANEXO 7.**

Ejemplo de tabla para el registro de presión diferencial para condiciones estáticas y dinámicas.

**MEDIDAS DE LA PRESION DIFERENCIAL**

*(condiciones estáticas o dinámicas según sea el caso)*

ÁREAS	FECHA	HORA	INSTRUMENTO EMPLEADO	PRESION DIFERENCIAL (In de H <sub>2</sub> O)	PROMEDIOS PRESION DIFERENCIAL (In de H <sub>2</sub> O)	LECTURA TOMADA POR:
Cuarto de guardado de equipo limpio vs pasillo de fabricación						
Cuarto de guardado de equipo limpio vs Cuarto de lavado						

OBSERVACIONES:

---



---



---

Realizó/ Fecha: \_\_\_\_\_

Verificó/ Fecha: \_\_\_\_\_





### ANEXO 8.

Ejemplo de tabla para el registro de temperatura para condiciones estáticas y dinámicas.

#### REGISTROS DE TEMPERATURA

*(condiciones estáticas o dinámicas según sea el caso)*

ÁREA	FECHA	HORA	INSTRUMENTO EMPLEADO	TEMPERATURA (°C)	PROMEDIO DE TEMPERATURA (°C)	LECTURA TOMADA POR:
Cuarto de guardado de equipo limpio						

OBSERVACIONES:

---

---

---

---

Realizó/ Fecha: \_\_\_\_\_

Verificó/ Fecha: \_\_\_\_\_



**ANEXO 9.**

Ejemplo de tabla para el registro de humedad relativa para condiciones estáticas y dinámicas.

**REGISTROS DE HUMEDAD RELATIVA**

*(condiciones estáticas o dinámicas según sea el caso)*

ÁREA	FECHA	HORA	INSTRUMENTO EMPLEADO	HUMEDAD RELATIVA (%)	PROMEDIO DE HUMEDAD RELATIVA (%)	LECTURA TOMADA POR:
Cuarto de guardado de equipo limpio						

OBSERVACIONES:

---



---



---



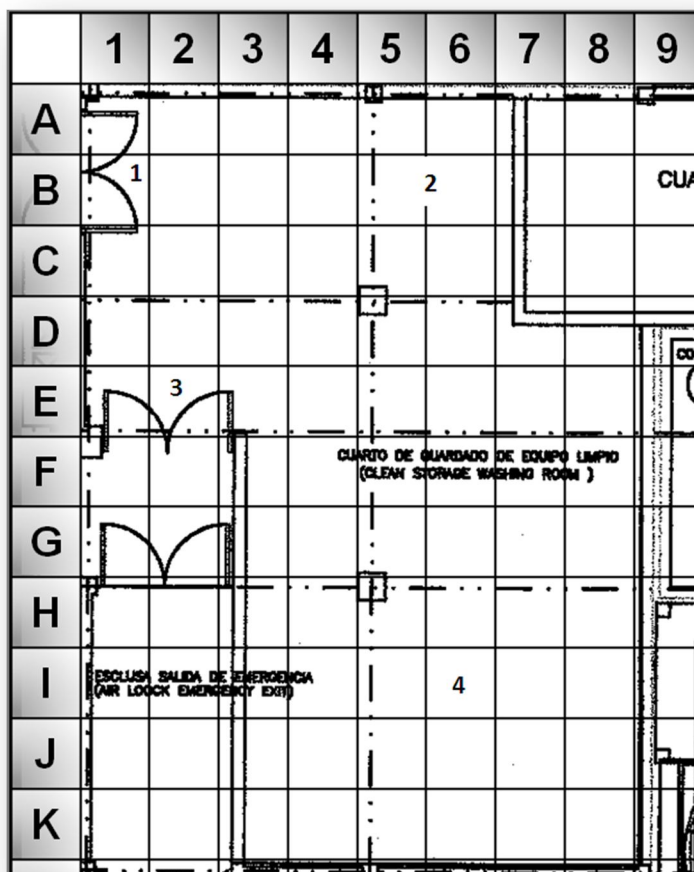
---

Realizó/ Fecha: \_\_\_\_\_

Verificó/ Fecha: \_\_\_\_\_

### ANEXO 10.

Ejemplo del diagrama con la selección de puntos de muestreo para partículas viables.



PUNTO NUMERO	CUADRANTE	SITIO DE MUESTREO	ESPECIFICACIÓN
1	B1	Cuarto de guardado de equipo limpio	$\leq 100 \text{ UFC/m}^3$
2	B5-B6		
3	E2		
4	I6		

¿Satisface el criterio de aceptación? [SI]/[NO] \_\_\_\_\_

Realizado por/fecha: \_\_\_\_\_

Verificado por/fecha: \_\_\_\_\_



**ANEXO 11.**

Ejemplo del diagrama con la selección de puntos de muestreo para partículas no viables.

*Sitio de muestreo y especificación microbiológica para partículas no viables*

PUNTO NUMERO	CUADRANTE	SITIO DE MUESTREO	Partículas/m <sup>3</sup> de aire	
			Especificación	
			(0,5-5.0 µm)	>5.0 µm
1	B1	Cuarto de guardado de equipo limpio.	≤ 352 000	≤ 2 930
2	B5-B6			
3	C3			
4	D8			
5	E2			
6	F3			
7	G8			
8	I6			
9	K3			
10	K8			

¿Satisface el criterio de aceptación? [SI]/[NO] \_\_\_\_\_

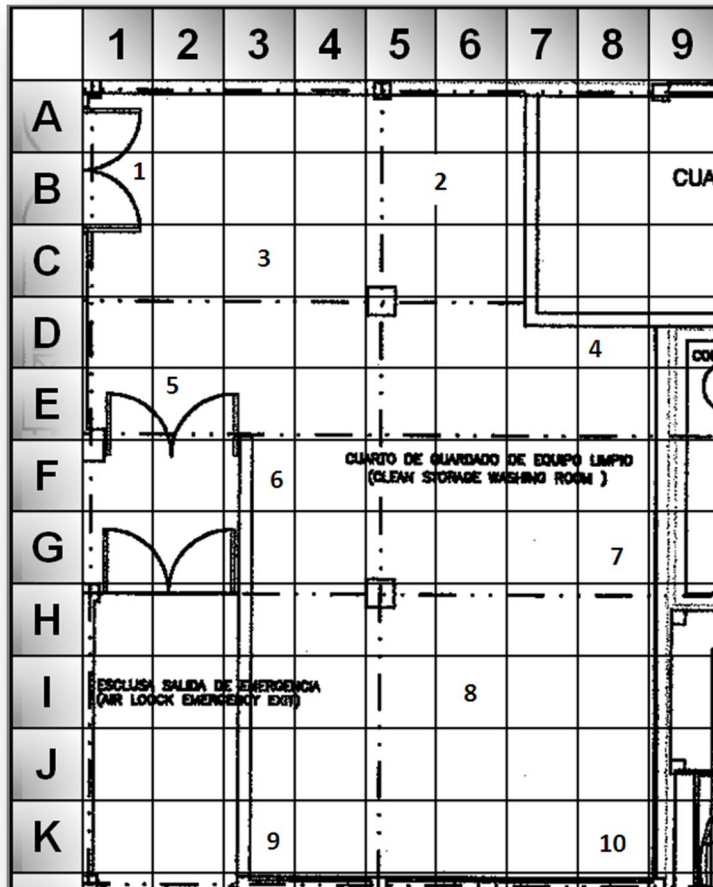
Realizado por/fecha: \_\_\_\_\_

Verificado por/fecha: \_\_\_\_\_

**ANEXO 11.**  
*(Continuación)*

Ejemplo del diagrama con la selección de puntos de muestreo para partículas no viables.

*Puntos de muestreo para partículas no viables*





**ANEXO 12.**

Ejemplo de formato de registro del personal durante el monitoreo ambiental y en condiciones dinámicas.

*Registro de actividades durante el conteo de partículas viables en aire/partículas viables en superficies / partículas no viables.*

*(condiciones dinámicas)*

Registro de actividades:	Día 1		Día 2		Día 3	
	Si	No	Si	No	Si	No
¿Los materiales empleados durante las actividades de rutina son usados al realizarse la prueba?						
¿Se realizó el ingreso y salida de equipo y/o materiales durante la prueba?						
¿El personal ingresa y sale durante la prueba?						

Registro del personal que intervienen en las actividades que se realizan en el cuarto de guardado de equipo limpio:					
Día 1		Día 2		Día 3	
Nombre	Departamento	Nombre	Departamento	Nombre	Departamento

OBSERVACIONES:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Realizó/ Fecha : \_\_\_\_\_ Verificó/ Fecha: \_\_\_\_\_