

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE FARMACIA**

**CARACTERIZACIÓN Y CALIFICACIÓN DEL  
LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA  
FARMACÉUTICA DE INFARMA**

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO ACADÉMICO DE  
LICENCIATURA**

**MARICRUZ ROJAS SALAZAR**

**TUTOR:**

**DR. CARLOS MORA RODRÍGUEZ**

**LECTOR:**

**DRA. LEXI CHÁVEZ SILES**

**SAN JOSÉ, AGOSTO 2017**

## CONTENIDO

Resumen .....	24
Abstract .....	25
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN .....	26
Planteamiento del problema .....	26
Hipótesis.....	29
Objetivos .....	29
Objetivo general .....	29
Objetivos específicos. ....	29
Justificación.....	30
Antecedentes .....	32
Internacionales.....	32
Nacionales .....	36
Proyecciones.....	36
Alcances de la investigación.....	36
Limitaciones de la investigación .....	37
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO .....	38
Antecedentes históricos.....	38
El siglo XIX.....	38
Inicio de la industria farmacéutica.....	38
Industria farmacéutica actual.....	40
Industria farmacéutica en Costa Rica .....	42
Normativa.....	45
Normativa internacional .....	45
Buenas Prácticas de Manufactura .....	46

Normativa nacional.....	48
La Microbiología en el Control de Calidad Farmacéutico.....	50
Validación y Calificación Farmacéutica .....	52
Diseño de un Laboratorio de Microbiología Farmacéutica.....	54
Sistema HVAC .....	55
Validación y calificación de un sistema HVAC .....	57
Conteo de partículas aerotransportadas no viables .....	57
Velocidad y volumen de flujo de aire .....	58
Presión diferencial de aire.....	59
Temperatura y humedad relativa general.....	59
Prueba de integridad de filtros .....	59
Prueba de fuga de contención .....	60
Prueba de recuperación .....	60
Prueba de visualización de flujo de aire .....	61
Clasificación de un área limpia.....	62
Validación y Calificación de una Cámara de Flujo Laminar .....	63
Validación y Calificación de una Incubadora .....	63
Uniformidad de temperatura.....	64
Tiempo de recuperación de temperatura de apertura.....	64
Rango de ventilación .....	64
Validación y Calificación de un Autoclave.....	65
Hermeticidad .....	66
Bowie-Dick.....	66
Uniformidad de temperatura y penetración de calor .....	67
Desafío microbiológico .....	67

Validación y Calificación de un Equipo de Refrigeración.....	67
Distribución de temperatura .....	68
Tiempo de recuperación de temperatura de apertura.....	68
Validación y Calificación de un Contador de Colonias .....	68
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO .....	70
Enfoque .....	70
Diseño .....	71
Objetos de Estudio .....	71
Variables.....	72
Instrumentos .....	73
Fase 1. Caracterización del Laboratorio de Microbiología .....	73
Fase 2. Elaboración de los protocolos de calificación.....	73
Fase 3. Calificación del sistema HVAC y clasificación de área limpia .....	74
Fase 4. Calificación de los equipos .....	74
Proceso de Recolección y Análisis de Resultados .....	74
Fase 1. Caracterización del Laboratorio de Microbiología .....	75
Fase 2. Elaboración de los protocolos de calificación.....	75
Elaboración del Protocolo de calificación de las incubadoras.....	75
Elaboración del protocolo de calificación de los autoclaves. ....	76
Elaboración del Protocolo de calificación del refrigerador. ....	76
Elaboración del Protocolo de calificación del contador de colonias. ....	76
Fase 3. Obtención de las pruebas realizadas por OPIA.....	77
Fase 4. Calificación de los equipos .....	77
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	78

Objetivo Específico N°. 1. Describir las Pautas que Deben Incluirse para la Caracterización y Calificación del Laboratorio de Microbiología Farmacéutica de INFARMA .....	79
Objetivo Específico N°. 2. Medir el Cumplimiento de los Criterios para la Caracterización y Calificación del Área del Laboratorio de Microbiología de INFARMA .....	84
Objetivo Específico N°3. Detallar los Parámetros que se Incluyen en la Calificación de los Equipos del Laboratorio de Microbiología de INFARMA. ....	102
Calificación de las incubadoras .....	102
Calificación de los autoclaves .....	115
Calificación de la cámara de flujo laminar .....	133
Calificación del refrigerador.....	133
Calificación del contador de colonias.....	142
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	150
Conclusiones .....	150
Recomendaciones.....	153
Laboratorio INFARMA.....	153
Universidad Internacional de las Américas .....	154
Referencias .....	155
APÉNDICES.....	163
Apéndice A. Resultados de la Uniformidad de Temperatura en la Incubadora Quincy Lab 12-140E.....	164
Apéndice B. Resultados del Tiempo de Recuperación de la Temperatura en la Incubadora Quincy Lab 12-140E. ....	167
Apéndice C. Resultado de la Distribución Operacional de la Temperatura del Autoclave de Material de Trabajo AZZOTA EAC-50F.....	169
Apéndice D. Resultado de la Distribución Operacional de la Temperatura en el Refrigerador White-Westinghouse. ....	170

Apéndice E. Resultados del Tiempo de Recuperación de Desempeño de la Temperatura en el Refrigerador White-Westinghouse. ....	171
--	-----

## Contenido de Tablas

Tabla 1. Contenido de la Guía de Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Microbiología Farmacéutica .....	47
Tabla 2. Protocolos de calificación .....	53
Tabla 3. Calidad de aire por zona de operación .....	55
Tabla 4. Componentes básicos de un sistema HVAC .....	56
Tabla 5. Cuantificación de las partículas viables .....	58
Tabla 6. Clasificación de área limpia .....	62
Tabla 7. Definición de las variables de la investigación .....	72
Tabla 8. Caracterización de un Laboratorio de Microbiología Farmacéutica .....	79
Tabla 9. Calificación del sistema HVAC y los equipos de un Laboratorio de Microbiología Farmacéutica .....	81
Tabla 10. Dimensiones del Laboratorio de Microbiología de INFARMA .....	86
Tabla 11. Materiales de construcción del Laboratorio de Microbiología de INFARMA .....	87
Tabla 12. Componentes del sistema HVAC del Laboratorio de Microbiología de INFARMA ....	91
Tabla 13. Componentes del sistema de control y monitoreo del Laboratorio de Microbiología de INFARMA .....	93
Tabla 14. Condiciones ambientales definidas para el Laboratorio de Microbiología de INFARMA .....	96
Tabla 15. Cumplimiento de los criterios para la caracterización y calificación del área del Laboratorio de Microbiología Farmacéutica de INFARMA.....	97
Tabla 16. Componentes y accesorios de las Incubadoras Quincy Lab, modelo 12-140E del Laboratorio de Microbiología de INFARMA .....	103
Tabla 17. Anexo 1 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las incubadoras: Comprobación de documentación .....	104
Tabla 18. Anexo 2 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las incubadoras: Comprobación de componentes y accesorios.....	105
Tabla 19. Anexo 3 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las incubadoras: Evaluación de idoneidad del diseño del equipo .....	105

Tabla 20. Anexo 4 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las incubadoras: Evaluación de la idoneidad del ambiente seleccionado para la instalación de la incubadora .....	106
Tabla 21. Anexo 5 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las incubadoras: Comprobación de la correcta instalación del equipo.....	106
Tabla 22. Anexo 6 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las incubadoras: Verificación de los parámetros operacionales.....	107
Tabla 23. Componentes y Accesorios de los Autoclaves AZZOTA EAC-50F del Laboratorio de Microbiología de INFARMA.....	115
Tabla 24. Anexo 1 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de material de trabajo: Comprobación de documentación.....	117
Tabla 25. Anexo 2 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de material de trabajo: Comprobación de componentes y accesorios .....	117
Tabla 26. Anexo 3 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de material de trabajo: Evaluación de idoneidad del diseño del equipo .....	117
Tabla 27. Anexo 4 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de material de trabajo: Evaluación de la idoneidad del ambiente seleccionado para la instalación de la incubadora .....	118
Tabla 28. Anexo 5 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de material de trabajo: Comprobación de la correcta instalación del equipo .....	119
Tabla 29. Anexo 3 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de desechos: Evaluación de idoneidad del diseño del equipo .....	120
Tabla 30. Anexo 2 del protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de desechos: Comprobación de componentes y accesorios.....	120
Tabla 31. Anexo 3 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de desechos: Evaluación de idoneidad del diseño del equipo .....	120
Tabla 32. Anexo 4 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de desechos: Evaluación de la idoneidad del ambiente seleccionado para la instalación de los Autoclaves .....	121
Tabla 33. Anexo 5 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Autoclave de Desechos: Comprobación de la Correcta Instalación del Equipo. ....	122

Tabla 34. Anexo 6 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Autoclave de Material de Trabajo: Verificación de los Parámetros Operacionales.....	124
Tabla 35. Anexo 6 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Autoclave de Desecho: Verificación de los Parámetros Operacionales.....	126
Tabla 36. Componentes y accesorios del Refrigerador White-Westinghouse modelo WRT093DBLS del Laboratorio de Microbiología de INFARMA .....	133
Tabla 37. Anexo 1 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse: Comprobación de Documentación.....	135
Tabla 38. Anexo 2 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse: Comprobación de Componentes y Accesorios. ....	135
Tabla 39. Anexo 3 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse: Evaluación de Idoneidad del Diseño del Equipo. ....	136
Tabla 40. Anexo 4 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse Evaluación de la Idoneidad del Ambiente Seleccionado para la Instalación de Refrigerador. ....	136
Tabla 41. Anexo 5 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse: Comprobación de la Correcta Instalación del Equipo. .	137
Tabla 42. Anexo 6 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse: Verificación de los Parámetros Operacionales. ....	138
Tabla 43. Componentes y accesorios del Contador de Colonias Scienceware del Laboratorio de Microbiología de INFARMA.....	143
Tabla 44. Anexo 1 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware: Comprobación de documentación.....	144
Tabla 45. Anexo 2 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware: Comprobación de Componentes y Accesorios .....	144
Tabla 46. Anexo 3 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware: Evaluación de idoneidad del diseño del equipo .....	144
Tabla 47. Anexo 4 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware: Evaluación de la idoneidad del ambiente seleccionado para la instalación del contador de colonias.....	145

Tabla 48. Anexo 5 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware: Comprobación de la correcta instalación del equipo .....	145
Tabla 49. Anexo 6 del protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware: Verificación de los parámetros operacionales .....	146
Tabla 50. Anexo 6 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware: Verificación de desempeño de los parámetros operacionales .....	148

## Contenido de Figuras

Figura 1. Equipos del Laboratorio de Microbiología de INFARMA.....	51
Figura 2. Distribución arquitectónica del Laboratorio de Microbiología .....	85
Figura 3. Acabados del Laboratorio de Microbiología de INFARMA .....	90
Figura 4. Proceso de distribución de aire al Laboratorio de Microbiología de INFARMA .....	94
Figura 5. Unidad manejadora de aire del Laboratorio de Microbiología de INFARMA.....	95
Figura 6. Incubadoras del Laboratorio de Microbiología de INFARMA .....	103
Figura 7. Posición de las termocuplas en la incubadora Quincy Lab 12-140E.....	109
Figura 8. Autoclaves del Laboratorio de Microbiología de INFARMA .....	116
Figura 9. Posición de las Termocuplas en los Autoclaves De Presión Vertical AZZOTA EAC-50F. .....	130
Figura 10. Fuga de aire y agua en el Autoclave de presión vertical AZZOTA EAC-50F de material de trabajo .....	132
Figura 11. Refrigerador del Laboratorio de Microbiología de INFARMA .....	134
Figura 12. Posición de las Termocuplas en el Refrigerador del Laboratorio de Microbiología de INFARMA. ....	139
Figura 13. Contador de Colonias del Laboratorio de Microbiología de INFARMA .....	143

## Contenido de Gráficos

Gráfico 1. Medición del cumplimiento de los criterios para la caracterización y calificación del Laboratorio de Microbiología Farmacéutica de INFARMA.....	101
Gráfico 2. Gráfico de la uniformidad de temperatura a temperatura ambiente más 2°C de la Incubadora Quincy Lab 12-140E .....	110
Gráfico 3. Gráfico de la uniformidad de temperatura a 40°C de la Incubadora Quincy Lab 12-140E .....	111
Gráfico 4. Gráfico de la uniformidad de temperatura a 60°C de la Incubadora Quincy Lab 12-140E .....	112
Gráfico 5. Gráfico del tiempo de recuperación de la temperatura de la Incubadora Quincy Lab 12-140E en la Determinación 1 .....	113
Gráfico 8. Verificación operacional de la distribución de temperatura, presión constante y tiempo de ciclo del Autoclave de presión vertical AZZOTA EAC-50F a 121°C y 15 minutos del Autoclave material de trabajo .....	131
Gráfico 9. Distribución de desempeño de la temperatura en el Refrigerador White-Westinghouse .....	140
Gráfico 10. Tiempo de Recuperación de Temperatura de Desempeño en la Determinación 1 ...	141
Gráfico 11. Tiempo de recuperación de temperatura de desempeño en la Determinación 2.....	141
Gráfico 12. Tiempo de recuperación de temperatura de desempeño en la Determinación 3.....	142

## Resumen

Se realiza la Caracterización y Calificación del Laboratorio de Microbiología Farmacéutica de INFARMA, con un método cuantitativo y un enfoque transversal descriptivo el trabajo de investigación enfatiza en la verificación del cumplimiento de las disposiciones internacionales y nacionales en el diseño, construcción y calificación del área y equipos del laboratorio de análisis microbiológicos de INFARMA.

La investigación se lleva a cabo mediante la recopilación y aplicación de los criterios nacionales e internacionales en cuanto a las características de un laboratorio de microbiología farmacéutica, la calificación de un sistema HVAC y las pruebas establecidas para los equipos que posee el laboratorio. Esto con el objetivo de que se realice la validación de los resultados obtenidos con dichos equipos y se consideren confiables y de calidad.

Al finalizar el proyecto se llega a la conclusión que el Laboratorio de Microbiología de INFARMA cumple con las especificaciones de la legislación nacional e internacional en cuanto al diseño, construcción y acabados de la infraestructura. Asimismo, aplica la normativa en la calificación del sistema de aire y los equipos.

### **Abstract**

Is performed The Characterization and Qualification of the Laboratory of Pharmaceutical Microbiology of INFARMA, with a quantitative method and a transverse descriptive approach, the research work is focused in the verification of compliance of the international and national provisions in the design, construction and qualification of the area and equipment of the microbiological analysis laboratory of INFARMA.

The research is carried out through the collection and application of national and international criteria regarding the characteristics of a pharmaceutical microbiology laboratory, the qualification of an HVAC system and the established tests for the equipment that establish the validation of the results obtained with them are reliable and of quality.

At the end of the project, INFARMA Microbiology Laboratory resolution indicates the compliance with the specifications of national and international legislation regarding the design, construction and finishing of the infrastructure, as well as the application of the regulations in the rating of the air system and equipment.

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

Desde que en 1906 en Estados Unidos se aprobó la Ley de Medicamentos y Alimentos por parte de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés), se hace referencia a las buenas prácticas de manufactura (BPM) y a la rigurosidad de las pruebas a las cuales se someten los medicamentos y que se incrementa de manera constante. De acuerdo con la FDA (2016), el punto crítico en cuanto a seguridad, calidad y eficacia de medicamentos se dio en 1937, cuando un producto farmacéutico ocasionó la muerte de muchos pacientes y exigió la actualización de la Ley de Medicamentos y Alimentos (párr. 2).

Este hecho marcó la exhaustiva implementación e importancia del control de calidad farmacéutico, así como el estricto condicionamiento normativo de los laboratorios farmacéuticos en el mundo. La necesidad de una organización centrada en la mejora y el mantenimiento de la salud mundial llevó a la formación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1948.

En 1992, la OMS publicó un reporte técnico titulado *Comité de Expertos de la OMS para Especificaciones de Preparaciones Farmacéuticas*, el cual constituye una guía para las empresas farmacéuticas en cuanto a la producción y condiciones de diferentes preparados farmacéuticos. En dicho documento, se abordan temas como: las prácticas adecuadas para la fabricación de productos, garantía de calidad de estos, especificaciones de calidad, métodos de prueba, entre otros.

La publicación de reportes técnicos por parte de la Organización Mundial de la Salud para la industria farmacéutica es constante, al igual que la actualización de estos. Tal es el caso del reporte técnico (número 32) anteriormente mencionado; pues, ha sido varias veces actualizado y su última versión es la del 2015, denominado reporte número 48. En este, se encuentra información referente a la validación y calificación de áreas, sistemas, equipos y métodos. La Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), de acuerdo con lo expuesto en su página (2017a), es una organización independiente sin fines de lucro que establece los más altos estándares de calidad, pureza, identidad y potencia de medicamentos. La USP, quien trabaja de la mano con la FDA, reúne en las monografías las pruebas de control de calidad establecidas para cada medicamento (párr. 1)

Unas de las pruebas de control de calidad que actualmente se aplican a los medicamentos, de acuerdo con la USP, son las microbiológicas. Por ello, las características y especificaciones de los laboratorios de microbiología farmacéutica son de importancia para asegurar la calidad del producto y las pruebas nombradas. Lo anterior justifica la publicación del documento Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Microbiología Farmacéutica.

El área y ambiente de un laboratorio de control de calidad puede modificar la seguridad, eficacia y calidad del producto. Por ello, las especificaciones para el diseño, la validación y calificación de instalaciones, sistemas y equipos para un laboratorio de microbiología en farmacia se rigen en general de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura y según las Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Calidad (2011a, pp. 17-20), para el análisis de productos no estériles y según las Buenas Prácticas para Laboratorio de Microbiología Farmacéutica (2013b, pp. 77-80) para ensayos de producto estériles.

En 1989, en Costa Rica, el Ministerio de Salud empieza a promover la idea de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), según las normas americanas en la industria farmacéutica en el país. En 1993, dicho Ministerio adopta el reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación e inspección de los laboratorios farmacéuticos, según lo señala Lisan (2014, párr.10). Este es un hecho histórico de la industria farmacéutica costarricense; pues, se comienza con la implementación de la normativa internacional.

El tiempo transcurrido desde la instauración de la normativa internacional en el país es relativamente corto. Al ser parte de la legislación supranacional y costarricense de la caracterización y calificación de un laboratorio de microbiología farmacéutica en el país, precisa de una serie de consideraciones legales, pero especialmente científico regulatorias, para la puesta en práctica.

Costa Rica se rige por la normativa internacional en cuanto a medicamentos. Esta legislación está a cargo de entes como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Internacional de Estandarización (ISO), la Convención Internacional de Armonización (ICH), la Convención Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la Administración de Drogas y Alimentos (FDA), entre otros.

Asimismo, Costa Rica se guía por los Reglamentos Técnicos Centroamericanos (RTCA), basados en las publicaciones de las entidades mencionadas. Dichos reglamentos son modificados para adaptaciones específicas de los países de la región de Centroamérica. Por otro lado, en Costa Rica se elaboran los Reglamentos Técnicos Costarricenses (RTCR). Estos instrumentos también se construyen basados en la legislación internacional, pero haciendo variaciones para que los referidos contenidos se adecuen a consideraciones que se establecen en el país.

El Dr. Edgar Acuña Delgado funda INFARMA en 1968. Esta empresa se empieza a forjar en un pequeño local en San José en donde permanece por alrededor de 16 años. En 1972, INFARMA adquiere un terreno en el cual se construyen posteriormente (1984) las primeras instalaciones propias con oficinas y el laboratorio de manufactura. Debido a la necesidad y la búsqueda de altos estándares de calidad, en 2001 se inaugura la planta farmacéutica de INFARMA según las BPM en Cartago. Posteriormente en el 2016, esta compañía se percata de la necesidad de un laboratorio de microbiología en sus instalaciones, el cual empieza a construir.

Como parte de la normativa internacional y nacional, la caracterización y calificación del laboratorio de microbiología farmacéutica de INFARMA precisa de una serie de consideraciones legales, pero especialmente científico regulatorias y técnicas, para la puesta en práctica. A partir de lo anterior, se expone la interrogante que fundamenta este estudio.

Según lo indica el investigador colombiano Bernal (2010),

Un problema se formula cuando el investigador dictamina o hace una especie de pronóstico sobre la situación problema. En lugar de hacerlo con afirmaciones, este pronóstico se plantea mediante la formulación de preguntas orientadas a dar respuestas al problema de la investigación. (p.89).

De conformidad con lo citado, se pretende atender, por medio de esta investigación, la siguiente interrogante general:

¿Se cumplen las disposiciones internacionales y nacionales para la caracterización y calificación del laboratorio de microbiología farmacéutica de INFARMA?

De lo anterior, se derivan las siguientes preguntas específicas:

¿Cuáles son las pautas que deben incluirse para la caracterización y calificación del laboratorio de microbiología de INFARMA?

¿Se están cumpliendo los criterios para la caracterización y calificación del área del laboratorio de microbiología de INFARMA?

¿Cuáles son los parámetros que deben incluirse para la caracterización y calificación de los equipos del laboratorio de microbiología farmacéutica de INFARMA?

### **Hipótesis**

El laboratorio de microbiología de INFARMA se caracteriza y califica satisfactoriamente de acuerdo con los parámetros internacionales y nacionales de la normativa farmacéutica.

### **Objetivos**

#### **Objetivo general**

Verificar el cumplimiento de las disposiciones internacionales y nacionales en la caracterización y calificación del laboratorio de microbiología de INFARMA.

#### **Objetivos específicos.**

Describir las pautas que deben incluirse para la caracterización y calificación del laboratorio de microbiología farmacéutica de INFARMA.

Medir el cumplimiento de los criterios para la caracterización y calificación del área del laboratorio de microbiología de INFARMA.

Detallar los parámetros que se incluyen en la calificación de los equipos del laboratorio de microbiología farmacéutica de INFARMA.

## Justificación

Reyes, Fernández y Chao (2014) indican que,

es muy importante que el investigador justifique su trabajo de investigación, para sí mismo y para terceros, a través de argumentos sólidos que demuestren el por qué se requiere destinar tiempo, dinero, talento y recursos en buscar una solución para una problemática identificada dentro de un contexto particular. (p. 22).

La salud es un estado de bienestar físico y mental que al alterarse pasa a ser responsabilidad de los profesionales de la salud como médicos, farmacéuticos, enfermeros, psicólogos y de otros profesionales que se esmeran por restaurarlo. Los medicamentos representan un eje significativo para el restablecimiento de esta condición en múltiples ocasiones; por ello, estos deben cumplir con los estatutos de seguridad, eficacia y calidad que solo la industria farmacéutica puede regular, de manera que este gremio simboliza un elemento de importancia en el sistema de atención sanitaria de Costa Rica.

Tal como se indicó, el uso de los medicamentos en el país es un aspecto de consideración para restaurar la salud en circunstancias adversas y la mayor parte de la población costarricense consume fármacos al sufrir de alguna enfermedad. Esto implica que los medicamentos utilizados con dicho propósito deben ser de calidad, seguros y eficaces para garantizar que sean adecuados para el uso humano en el tratamiento de las perturbaciones de la salud. Para que un medicamento sea apto, entran en juego diversos estatutos; en cuanto a la manufactura, se hace referencia a las Buenas Prácticas de Manufactura, las cuales sugieren el derrotero en cuanto a la elaboración de productos farmacéuticos para así asegurar que los medicamentos cumplan con los requisitos de seguridad, eficacia y calidad.

Las Buenas Prácticas de Manufactura establecen que para un correcto control de calidad de los productos farmacéuticos es más efectivo aplicar las medidas de seguridad, calidad y eficacia dispuestos para los laboratorios de manufactura, además de que se acaten los fundamentos normativos internacionales en cuanto a producción de medicamentos. Es decir, la rigurosidad en la elaboración farmacéutica exige locaciones con margen de error prácticamente a cero. No es una opción, es una obligación.

La reglamentación de las diferentes entidades importantes en cuanto a la normativa farmacéutica internacional y nacional indican que las instalaciones, sistemas, equipos y ambientes pueden repercutir de manera marcada en las características de calidad de los medicamentos. Por esto, deben seguir y cumplir las limitaciones y condiciones estipuladas científicamente para la escogencia, diseño y construcción de estos, de manera que se pueda con seguridad ratificar la calidad de los manufacturados.

Según se indicó, a partir de 1993 en Costa Rica se empezó a acatar las leyes internacionales correspondientes a la industria farmacéutica con la introducción de las Buenas Prácticas de Manufactura. Han transcurrido 24 años desde entonces y aunque el periodo es relativamente corto, es pertinente conocer cuál ha sido el desarrollo y avance en materia de diseño y calificación de los laboratorios industriales que se instalan en el país. Debido a este corto plazo, hipotéticamente, se valora la posibilidad de que en el territorio nacional no se acata de forma total la reglamentación internacional en el sector farmacéutico industrializado. No obstante, se admite que está en vía de completa implementación.

Este estudio tiene la particularidad de que, si bien se refiere a las Buenas Prácticas de Manufactura como tema, el interés se direcciona hacia los laboratorios de control de calidad, específicamente en el área de microbiología para. Desde un punto de vista normativo farmacéutico internacional, se pretende dejar en evidencia las particularidades que debe tener un laboratorio de microbiología farmacéutica en Costa Rica con respecto al diseño de instalaciones, acabados finales, sistemas, ambiente, equipo y la correspondiente validación y calificación de estos.

Es indudable el seguimiento riguroso que presenta un fármaco desde el momento en el que se empieza a producir y es responsabilidad del control de calidad someter los medicamentos a pruebas exhaustivas para garantizar completamente una correcta manufactura. Por ello, es de relevancia explorar y acatar las particularidades en este tema, lo cual representa un desafío para los laboratorios de manufactura y un reto académico y profesional para los farmacéuticos.

La investigación pretende servir como una fuente de referencia en cuanto al diseño de área, acabados finales, características de sistemas y ambiente, equipos necesarios; además de la adecuada validación y calificación para la futura construcción de laboratorios de microbiología farmacéutica en el país para las industrias manufactureras. De esta manera, se reforzará el seguimiento de las condiciones internacionalmente normadas.

Se busca generar un aporte para el sector profesional farmacéutico sobre las repercusiones ocasionadas por no instaurar los estatutos internacionales oficiales, ya que esto podría generar problemas éticos, morales y legales, además de problemas de salud en los consumidores finales. Desde el punto de vista académico, el estudio hace referencia al papel que juegan las universidades del país al incorporar en los planes de estudio de la carrera de farmacia la relevancia de poseer laboratorios adecuados de control de calidad y microbiología e implementar las Buenas Prácticas de Manufactura, específicamente en relación con el control de calidad para realizar pruebas de confiabilidad con una visión real de la industria.

Por último, se procura realizar un artículo científico con el contenido más relevante del estudio para la Universidad Internacional de las Américas, de manera que sea un aporte para la comunidad estudiantil de la Escuela de Farmacia y que faculte la obtención de conocimiento sobre la caracterización y calificación de un laboratorio de microbiología farmacéutica en Costa Rica. Con esto último, se persigue enriquecer el bagaje formativo de los estudiantes y así mejorar la experiencia de los futuros y actuales profesionales en farmacia en el ámbito laboral.

### **Antecedentes**

Para obtener los antecedentes históricos, se realiza una serie de consultas de investigaciones internacionales y nacionales que aluden a la temática. Con respecto a los antecedentes internacionales, se indagó en bases de datos de universidades internacionales con acceso al público, también se obtuvo información de la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social de la Caja Costarricense de Seguro Social (BINASSS). En cuanto a los precedentes nacionales, se utiliza las bases de datos de universidades estatales y privadas que imparten la carrera de farmacia. Concretamente se consulta la base de datos de la Universidad Internacional de las Américas (UIA), Universidad de Iberoamérica (UNIBE), Universidad Latina de Costa Rica (U Latina), Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Además de estas instituciones académicas privadas, se realizó la consulta en la Universidad de Costa Rica (UCR) por ser la única entidad pública que imparte la carrera de farmacia.

### **Internacionales**

La “Calificación de Equipo de Laboratorio”, 2001 por Sigvardson, Manalo, Roller, Saless y Wasserman (2001), plantea lo relevante de la calificación de los equipos utilizados en un

laboratorio y pretende dictar los estatutos necesarios para ello. Se concluye que la calificación de dichos equipos es de importancia en la industria farmacéutica y se puede realizar de distintas formas. Este artículo se puede tomar como referencia en cuanto al tema de calificación de equipos.

El artículo “Una visión general de la validación farmacéutica y control de procesos en el desarrollo de medicamentos”, por Jatto y Okhamafe (2002), cuestiona el proceso de validación farmacéutica según las Buenas Prácticas de Laboratorio y las BPM. Como objetivo del estudio recopilan información referente a las fases de una validación y las consideraciones pertinentes en un cuarto limpio como un laboratorio de microbiología.

Mosquera y Cabrera concluyen en su artículo, “Validación y las buenas prácticas de fabricación en la producción de ingredientes farmacéuticos activos no estériles de origen natural”, que un programa de validación debe ser un compromiso de la industria farmacéutica. Estos autores establecen todos los documentos del proceso de validación de una forma ordenada y clara, resultando útil como guía en la creación de los protocolos de validación y calificación.

En el 2007, Núñez realiza el trabajo final de graduación “Propuesta de diseño de una planta industrial para procesos de fitofármacos en forma farmacéutica líquida no estéril que cumplan las buenas prácticas de manufactura”. El autor pretende implementar, mediante este trabajo con metodología prospectiva y de campo, el diseño de una planta farmacéutica y obtiene los criterios que debe tener según las BPM en cuanto a productos no estériles, como en el caso del proyecto.

En el contenido del presente trabajo final de graduación, se busca realizar la validación de los sistemas de un laboratorio de microbiología, como el sistema HVAC. Por ello, el estudio “Calificación del sistema de aire HVAC de una planta de fabricación de medicamentos sólidos orales” elaborado por Campos en el 2008 sirve para definir parámetros de las características de estos sistemas en una planta de manufactura y su correspondiente calificación, ya que este en su trabajo presenta las disposiciones para ello.

Martínez, Cruz, Jara, Robles y Sandoval crean el “Protocolo para la calificación de área y equipo de encapsulado como material educativo para la enseñanza de la validación de procesos en la Fes Zaragoza, UNAM” en el 2009 con el objetivo de realizar una guía para la comunidad estudiantil en cuanto a la validación. Este trabajo es de utilidad al establecer protocolos y

condiciones para la validación del área y equipos de un sector de encapsulación. Se puede tomar como referencia, pues los autores obtienen los puntos clave en una validación de este tipo.

En el 2012, Verma, Madhavi y Gupta llevan a cabo una revisión bibliográfica acerca de la validación farmacéutica en un artículo llamado “Un artículo de revisión acerca de la validación farmacéutica y los procesos de control”. En este estudio, se plantea la necesidad de la validación farmacéutica, las fases de una validación y se refieren a la validación de métodos analíticos, de equipos y sistemas. Esta es información necesaria para el marco teórico.

Alam (2012), en su artículo “Proceso de validación farmacéutica”, incluye los requerimientos regulatorios para el proceso de validación, el cual es un tema de interés para la tesis, ya que como objetivo se pretende analizar si los estatutos regulatorios son cumplidos en la construcción del laboratorio de microbiología. Se encuentra la legislación según la FDA desde 1978 hasta el 2011 y la normativa de EMEA del 2012; también, se observa que cuenta con información sobre los principios básicos del proceso de validación farmacéutica y la actividad en general.

En la “Validación del sistema HVAC de la planta de antibióticos de CALOX Internacional” en el 2013, Grande procura ratificar este sistema, obteniendo a lo largo de la validación los parámetros críticos para ello. Este trabajo cuantitativo es tomado como referencia para la fundamentación teórica de la tesis, además de servir como fuente de diversas condiciones establecidas para la validación de sistemas de aire.

La importancia de la validación, las fases, los pasos, documentación, proceso de validación, los conceptos básicos, principios básicos, tipos de validación, estrategias, consideraciones y la necesidad de inspecciones en cuanto a la validación en la industria farmacéutica se agrupan en el artículo “Proceso de Validación Farmacéutica”, de Harpreet, Gurpreet y Nimrata (2013). Esta información está vinculada con el tema de tesis, por lo cual se puede incluir en la teoría para conceptualizaciones necesarias para el entendimiento de este.

Los diferentes tipos de validación en la industria farmacéutica son de relevancia para el proyecto. Dhruvil en el 2013 elabora la “Validación y calificación del sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado y equipos farmacéuticos”. En este, además de definir una correcta

calificación de los mencionados, agrega información general acerca de la validación y calificación farmacéutica.

Venkateswara, Rasmitha, Navaneetha y Venkata en el 2014 realizan una revisión bibliográfica acerca de la calificación de un autoclave, RMG, FBD, un mezclador y una tableteadora. Este documento reúne una serie de pautas y condiciones por seguir para la calificación de los equipos mencionados. De forma cualitativa, buscan la información pertinente en cuando a las características de los equipos por validar, los equipos necesarios para dicha validación y los parámetros por seguir para la elaboración de los protocolos de calificación.

En la “Demanda de facilidades funcionales farmacéuticas: validación y calificación de un sistema HVAC”, se estipula la importancia de un sistema HVAC en el ambiente farmacéutico y de la calidad de aire en la zona de trabajo. Singh, Malviya y Kharia incluyen la validación del equipamiento y las especificaciones que debería incluir el usuario en la calificación para la confección de los protocolos.

Para desarrollar la presente investigación, se instalaron los equipos pertinentes en el laboratorio de microbiología de INFARMA. Por esta razón, el contenido del texto “Instalación de equipos aplicando las buenas prácticas en manufactura en una industria farmacéutica”, del 2015, es de valor para definir la correcta colocación de la indumentaria según las BPM. Según Parra, este estudio busca la definición de las características idóneas según esta reglamentación en cuanto a validación y calificación de estos.

Zoser publica en 2015 una guía llamada “Buenas prácticas para validar la instalación de autoclaves de calor húmedo”. Este documento se toma en cuenta para la confección del protocolo de instalación de los autoclaves ubicados en el laboratorio por calificar. Esta publicación tiene como objetivo recaudar los requerimientos y adecuaciones para la correcta instalación de este equipo. Como conclusiones se obtiene que antes de utilizar un autoclave, este debe cumplir con los protocolos de instalación, operación y desempeño.

Vishal (2016) en su artículo “Calificación de un autoclave” pretende reunir la información pertinente para la calificación de un autoclave. Dicha información se va a utilizar para la certificación de los autoclaves del laboratorio de microbiología de INFARMA para la realización y aplicación de los protocolos.

## **Nacionales**

Quesada (2009) en su artículo “Análisis de las Buenas Prácticas de Manufactura en el Laboratorio de Soluciones Parenterales de la Caja Costarricense de Segura Social”, denota la necesidad de analizar el cumplimiento de las BPM en uno de los laboratorios de la institución mencionada. Con una metodología cuantitativa descriptiva, este proyecto define las BPM de manera clara y concisa, además de establecer y definir conceptos indispensables para la investigación. Al final de este, se llega a la conclusión de que el laboratorio estudiado cumple con las BPM en un 43.5%, dato que puede reflejar un posible no cumplimiento en un laboratorio de microbiología farmacéutica.

En 2012, Alfaro elabora el proyecto de graduación “Validación prospectiva de un cubículo de estabilidad en condiciones naturales, temperatura y humedad constante, en el Laboratorio de Tecnología Biointegrales S.A., durante los meses de enero a abril del 2012”. Tiene como objetivo la validación de un cuarto de estabilidad, el cual pudieron certificar satisfactoriamente. En esta tesis, se encuentran adecuaciones de entes como la FDA, ISO y OMS que son de utilidad en el desarrollo del fundamento teórico.

Se buscaron antecedentes nacionales en la base de datos de la Universidad de Costa Rica, la Universidad Latina de Costa Rica, la Universidad de Ciencias Médicas y la Universidad de Iberoamérica, mas no se lograron obtener. También, se solicitó apoyo al BINASSS pero esta entidad no encontró información relevante para el proyecto.

## **Proyecciones**

### **Alcances de la investigación**

Se pretenden establecer las características y especificaciones en cuanto al diseño de instalaciones, acabados finales, sistemas y equipos de un laboratorio de microbiología farmacéutica en Costa Rica; así como su correspondiente validación y calificación a partir de la revisión rigurosa de la normativa farmacéutica internacional y nacional.

La investigación se realiza bajo la premisa de que se convierta en un aporte para la industria farmacéutica del país sobre los requisitos exigibles que regulan las buenas prácticas de manufactura para el diseño industrial y calificación de un laboratorio de microbiología farmacéutica. Se busca

el enriquecimiento de los estudiantes de la Universidad Internacional de las Américas, brindándoles información acerca del diseño y acabados de un laboratorio de microbiología en la industria farmacéutica, además de las pautas para una correcta validación y calificación del área, sistemas y equipos de este.

El estudio planteado sobre la caracterización y calificación de un laboratorio de microbiología farmacéutica en Costa Rica constituye un esfuerzo por sistematizar las condiciones técnicas y científicas que se precisa en la actualidad para la elaboración de productos farmacéuticos bajo los estándares establecidos que garanticen la calidad, seguridad y eficacia como productos finales de consumo humano.

La investigación pretende ser aplicada como referencia en un futuro proyecto de graduación en donde se desarrolle un laboratorio de microbiología para la Universidad Internacional de las Américas.

### **Limitaciones de la investigación**

Es importante no confundir las limitaciones de la investigación con las del investigador. Las limitaciones de una investigación se refieren a los límites o fronteras a las cuales se aspire con la investigación, por lo que estas son factores externos que se podrían volver un obstáculo para desarrollar la investigación.

La referencia nacional acerca de los laboratorios de microbiología farmacéutica no es amplia, lo que conlleva a utilizar bibliografía mayoritariamente internacional. Mucha normativa internacional se encuentra en inglés, esto obliga a dedicar un mayor tiempo para la interpretación de estas y en el proceso de traducción.

Las disposiciones y decisiones tomadas en el laboratorio en donde se elabora el proyecto, INFARMA, provocan modificaciones en los resultados esperados durante el desarrollo del trabajo, así como de la completa finalización del mismo.

## **CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO**

De manera introductoria, es preciso indicar que en este capítulo se recopilan una serie de elementos contextuales y teóricos conceptuales que dan sustento al problema de la investigación. Como punto de partida, es importante traer a colación lo afirmado por Bernal (2010), “(...) como la ciencia es una búsqueda permanente del conocimiento válido, cada nueva investigación debe fundamentarse en el conocimiento existente y de igual manera asumir una posición frente al mismo.” (p.124).

Con el fin de lograr una sistematización y estructura ordenada, se aclara que la presente investigación, se subdivide en etapas, separadas, distinguidas y relacionadas entre sí. Se presentan los antecedentes que contextualizan el tema, definiciones aclaratorias de los descriptores que aluden al objeto de estudio y una postura relevante con respecto al tema de investigación en una situación en específico.

En la concordancia expositiva de este apartado, es preciso incluir una serie de axiomas que procuran aclarar los descriptores inmersos en la temática por investigar. Se trata de una serie de conceptualizaciones relacionadas con el objeto de estudio. El orden de presentación de la terminología relevante asume un orden descriptivo, de lo general a lo específico.

### **Antecedentes históricos**

#### **El siglo XIX**

Este siglo contribuyó a grandes transformaciones y avances en el mundo, entre ellos la gran revolución industrial que se vivió. En cuanto a la farmacia, fue un siglo enriquecedor sin duda alguna, grandes avances en este ámbito se desarrollaron y conformaron una continua evolución que se proyecta hasta la actualidad. Fue una época de avances en la medicina y la asistencia sanitaria, la influencia de la economía, progresos en la atención al enfermo, el gran desarrollo en la farmacología y la terapéutica, nuevas formas farmacéuticas, el aislamiento de nuevos principios activos. La síntesis de todos estos eventos da inicio a la industria farmacéutica.

#### **Inicio de la industria farmacéutica**

De acuerdo con González (2006, pp. 192-195), la producción a gran escala de productos medicamentosos se inicia en la Edad Media y durante el periodo del Renacimiento, ya que durante

este espacio de tiempo se pasó de los procedimientos manuales a la mecanización de los sistemas productivos. Esto iba a favorecer en gran medida la facilidad para realizar los procedimientos de manera más rápida y eficaz; por lo tanto, el tamaño de la producción.

Debido al constante avance científico-tecnológico, a la continua protección de derechos de innovación y a la competencia industrial en el área farmacéutica, se buscaba la elaboración y la mejora constante para generar productos de calidad, seguros, eficaces y más baratos. Las industrias farmacéuticas tienen origen en una farmacia, tal es el caso de Merck (Farmacia del Ángel XVII), GSK (Farmacia Plough Court 1715 y Burroughs Wellcome Company 1880). Por otro lado, los laboratorios como Pfizer también tuvieron origen debido a los *drugstores* (droguerías) americanos.

En Estados Unidos, están J.Wyeth con su propia farmacia, la empresa E.Lilly creada por un farmacéutico militar, G.D. Searle una farmacia de excelencia y los farmacéuticos, A. Ph. Sharp y L. Dohme de E. Merck forman MSD en su exploración por la mejora en la calidad y características de los productos fabricados. Laboratorios como Bayer, Sandoz y Abbot fueron creados en este siglo a partir de diferentes orígenes. En España, el avance en la industria farmacéutica se da hasta el primer tercio del siglo XX.

Esteva (2005, pp. 1-2), expone que, a mitad del siglo XIX, debido a la formación universitaria de los farmacéuticos y otros profesionales de la salud, se llega a un conflicto sanitario, económico, científico, técnico, cultural y ético de la farmacia. Este conflicto se dio debido a que profesionales de esa época se desviaban del interés primario en cuanto a su profesión, es decir, la salud del paciente, tratamiento de este y la validez de las investigaciones realizadas.

De acuerdo con La Rosa (2011, p. 48), el afán de algunos profesionales por hacerse notar, el prestigio, reconocimiento, promoción profesional, además de ver a la industria farmacéutica como medio de ganancia económica más que como un servicio para el bienestar del paciente, da origen a este desacuerdo sanitario, económico, científico, técnico, cultural y ético de la farmacia.

Con respecto a lo sanitario, esta disputa plantea que los medicamentos no se manufacturaban con total seguridad para consumo humano, por lo cual se establece necesario instaurar mayor reglamentación sanitaria. Según González (2006, p. 204), tras el fenómeno de la industrialización farmacéutica, diferentes países confeccionaron farmacopeas que actualmente son guías normativas de la farmacéutica, como el caso de la United States Pharmacopoeia (USP) en

1882, para la regulación del sector estadounidense, y las sucesivas ediciones de la *British Pharmacopoeia*, las cuales trascienden los países y presentan un gran prestigio internacional.

Otras publicaciones importantes aparecieron junto con estas guías oficiales, se destaca el *National Formulary* de la American Pharmaceutical Association y la *Extra Pharmacopoeia* británica desarrollada por W. Martindale. Posteriormente, se forman organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (en adelante OMS), la Administración de Alimentos y Medicamentos (en adelante FDA), la Organización de Estandarización Internacional (en adelante ISO), la Conferencia Internacional de Armonización (en adelante ICH), los cuales son los entes reguladores de muchos de los aspectos referidos a la industria, que son establecidos por cada país para la confección de sus propias normativas.

A lo largo del tiempo en dichas guías oficiales internacionales y otras realizadas posteriormente por los entes mencionados (OMS, FDA, ISO, ICH, entre otros), se basan las pruebas de control de calidad a las que se someten los medicamentos y a las características y especificaciones que deben tener los laboratorios farmacéuticos a nivel mundial para la producción de medicamentos para asegurar su calidad, eficacia y seguridad.

### **Industria farmacéutica actual**

El siglo XX marcó un punto significativo en la industria farmacéutica, pues durante este siglo se vivió una serie de eventos lamentables en cuanto a la seguridad de los medicamentos debido a la deficiente legislación con la que contaba el sector farmacéutico en ese entonces. Esto generó la necesidad de organismos reguladores estrictos para controlar la calidad de los productos farmacéuticos, con el fin de asegurar que cumplieran con determinadas condiciones, de manera que al ser consumido contaran con las características de seguridad, calidad y eficacia.

De acuerdo con la página de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) (2016, párr. 1), debido a la necesidad de detener los abusos en el mercado de productos al consumidor, hablando de alimentos y medicamentos, se funda la FDA en 1906. La FDA marca el inicio de la legislación de la industria farmacéutica como actualmente se conoce.

Según Romero (2001, pp. 5-6), a partir de 1938, la FDA aprueba la promoción y distribución de medicamentos. Para ese momento histórico, aún no exigía pruebas de eficacia para proceder con el permiso de comercialización. En 1962, tras el desastre de la talidomida

(teratogenicidad), se establece necesario exigir la suficiente información para establecer que un medicamento es apto y seguro para consumo humano.

Posterior a este decreto en Estados Unidos de América países como Noruega (1964), Suecia (1964), Inglaterra (1968) y Alemania (1976), destacan la necesidad de implementar normas de seguridad como las impuestas en Estados Unidos y se adaptan a este criterio de legislación en cuando a productos medicamentosos.

Otros países en el continente europeo confirman la necesidad de una institución encargada del control en cuanto a medicamentos. Por ello, en el marco de la Unión Europea, se crea la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés), institución que rige la normativa en cuanto a medicamentos. En España, se funda la Agencia Española de Medicamentos para la misma función.

Según lo indicado en la página oficial (2017d, párr.2), en 1948 se crea la Organización Mundial de la Salud (OMS), instancia internacional dedicada a la salud a nivel mundial. Este organismo pasa a ser de gran importancia en la regulación farmacéutica a nivel global, por lo que la mayoría de países asume sus mandatos para su constitución legislativa en farmacéutica.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (2015c, pp. 1-14), en su 32° Informe de 1992, dicta una serie de especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Dicho documento oficial es constantemente actualizado a medida que surgen nuevas necesidades en especificaciones para las mencionadas preparaciones. En una serie de reportes técnicos, la OMS se refiere a las Buenas Prácticas respecto a numerosos procesos que incluyen especificaciones referentes a las características idóneas de las instalaciones, sistemas y acabados finales de un laboratorio farmacéutico, así como la validación y calificación de estos.

La OMS también especifica criterios para las pruebas de control de calidad. Romero (2001, pp.7-8), señala que entre los test de control de calidad habituales se encuentran: aspecto, identificación, ensayo de contenido, sustancias relacionadas, propiedades fisicoquímicas, disolución, uniformidad de contenido y ensayos biológicos. Estos últimos se realizan para la determinación del control de calidad en cuanto a microbiología. En estos ensayos, se evalúan características como esterilidad y carga microbiológica, las cuales son pruebas son diversas que varían según el tipo de producto por analizar.

Los ensayos microbiológicos, según la OMS (2013b, pp. 2-5), se deben hacer en laboratorios de microbiología farmacéutica con características adecuadas, atendiendo así a lo estipulado con respecto a las Buenas Prácticas de dicha entidad. De acuerdo con estas Buenas Prácticas para los laboratorios de microbiología farmacéutica, estos deben tener zonas calificadas adecuadas en donde se realizan las operaciones, el mantenimiento de equipos, los chequeos e intervalos de calibración de equipos, la calificación y el monitoreo de estos.

En países de Centroamérica, como por ejemplo Costa Rica, la legislación se toma de Reglamentos Técnicos Centroamericanos basados en las guías publicadas por FDA, OMS, ISO, ICH, entre otras. Estos reglamentos pueden tener ciertas modificaciones, pero no varían en gran medida al contenido publicado por las entidades oficiales.

### **Industria farmacéutica en Costa Rica**

En Costa Rica, los medicamentos antiguamente se elaboraban en boticas. Estos eran establecimientos en donde existía un sector específico para la atención de los clientes y otro para la fabricación de los productos farmacéuticos por parte de un boticario. De acuerdo con Proexport (2004, p. 7), es hasta la década de los 30 que, con la creación de la Facultad de Farmacia, se aplica de manera científica la confección de medicamentos en el país. En la época de los años 50, se da inicio formal a la industria farmacéutica costarricense.

La implementación de la producción masiva de medicamentos en la nación se da en el periodo de industrialización global. En esta época, empiezan a surgir y a instaurarse laboratorios farmacéuticos en el país. Laboratorios como CALOX, LACOFA, Laboratorio RAVEN S.A., Laboratorios ZEPOL, GUTIS S.A., INFARMA y Laboratorios Lisan son pioneros en el sector farmacéutico de Costa Rica y dan inicio al avance en esta área profesional. Fue en 1993 cuando el Ministerio de Salud acoge las Buenas Prácticas de Manufactura como normativa para los laboratorios de manufactura, viéndose estos en la obligación de implementar dicho reglamento aumentando la calidad, seguridad y eficacia de los productos al tener laboratorios con estrictos controles de calidad.

Con la creación de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) en 1941, la demanda de medicamentos en el país es mayor y crece proporcionalmente al sector farmacéutico industrializado de Costa Rica. Según Proexport (2004, p. 8), este ente es el principal importador y consumidor de

medicamentos en el país con un 75% de participación, mientras que las farmacias privadas representan un 25%. Por ello, se dice que el sector público crea la oportunidad de fundar empresas privadas dedicadas a la manufactura de fármacos debido a tan alta necesidad.

La industria del país muestra fuerte participación de las importaciones y exportaciones tanto a nivel público como privado. Según Proexport (2004, p. 9), en el 2000 del total de la producción el 65.88% se exportó, en el 2001 el 62.32% y en el 2002 un 66.12%; con ello, se demuestra que la mayor actividad se da en cuanto a exportación, mayoritariamente por el mercado privado, el cual ha aumentado hasta la actualidad.

De acuerdo con el autor citado supra (2004, p. 11), la industria farmacéutica costarricense es competitiva y con un nivel de especialización considerable, por lo cual este sector se direcciona a un crecimiento a nivel tecnológico y comercial. Esto predice el avance en cuanto al control de calidad debido a que las condiciones para los medicamentos van a ser cada vez más estrictas. Los laboratorios de microbiología en control de calidad se dedican a realizar las pruebas de carga microbiana en los productos. Con la evolución de este sector se espera aumentar las directrices y tecnología en relación con las pruebas microbiológicas.

En el 2011, según datos de la CCSS, el gremio industrial se conforma por 47 empresas dedicadas a la fabricación de productos farmacéuticos, sustancias químicas medicinales y productos botánicos. También, se establece que hay 49 empresas que venden al por mayor y 243 al por menor. Además, se indica que en el 2011 son 7083 personas las que se dedican al área farmacéutica industrial. Se considera que estos datos han ido en aumento hasta la actualidad.

Actualmente, el sector farmacéutico industrial nacional está evolucionando en cuanto a diversas áreas como el mercado, normativas y tecnologías para la manufactura y control de calidad. Esto ocasiona una ratificación de la calidad de los productos medicamentosos nacionales y una mayor rigurosidad en las pruebas a las que se someten los productos farmacéuticos.

Un caso particular con respecto a este avance nacional en materia farmacéutica se registra en la compañía INFARMA. Este laboratorio farmacéutico se funda en el año 1968 por el Dr. Edgar Acuña Delgado, comercia en el sector nacional y espera exportar en los próximos años. Las instalaciones administrativas se encuentran ubicadas en la autopista a Zapote, de Autos Bohío 75

metros al este sobre la carretera, mientras que las instalaciones de manufactura se encuentran en Cartago, carretera Interamericana Sur, del Restaurante El Quijongo 600 metros al sur contiguo a la Big Cola. En el área administrativa, trabajan 33 personas y en la planta de producción, 30.

En el caso particular de la planta, labora un farmacéutico en cada uno de los puestos de gerencia, validación, investigación y desarrollo, aseguramiento de calidad, control de calidad y producción. En logística, se encuentra un ingeniero industrial; en la parte analítica, se encuentran cuatro analistas, un encargado de microbiología, una persona se encarga de la recepción y otra de la bodega; en producción, se localizan nueve operarios. Hay una persona en el área de documentación, otra en compras. Se encargan del mantenimiento de las instalaciones cinco personas.

Esta empresa tiene como política de calidad el compromiso de suministrar medicamentos de calidad, confiables e innovadores, que contribuyan a la salud de la familia, mediante la mejora continua y el cumplimiento de las normativas vigentes. Como objetivo buscan conocer la necesidad de los mercados, mejorar el servicio al cliente, mantener el recurso humano calificado, implementar un sistema de gestión ambiental, fomentar la cultura de calidad en toda la empresa, investigar y solucionar quejas y lograr el mejoramiento continuo de todos los procesos.

La visión de INFARMA es ser una empresa reconocida en el mercado nacional e internacional por la calidad en la producción y distribución de productos farmacéuticos. Su misión es comercializar medicamentos de alta calidad para el consumo humano, pensando en el bienestar de toda la familia, ofreciendo productos confiables y competitivos para satisfacer las necesidades de los consumidores, acogiéndose a la legislación vigente, apoyándose en el recurso humano, comprometido con el retorno de la inversión a los accionistas. Esto lo desea lograr siguiendo los valores de la mejora continua, protección al medio ambiente, trabajo en equipo, respeto mutuo y ética.

Como parte de esta mejora continua de la calidad, INFARMA empieza a construir en julio del 2016 un laboratorio de microbiología para análisis de medicamentos. Rigiéndose según la normativa, se diseñan las instalaciones y acabados y posteriormente se califica el área y equipos de este.

## Normativa

### Normativa internacional

Costa Rica implementa la regulación farmacéutica según instituciones internacionales relacionadas a este sector. Las organizaciones que destacan en cuanto a lo mencionado son la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Internacional de Estandarización (ISO), la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA).

La Organización Internacional para la Estandarización nace en 1947 y promueve el desarrollo de la estandarización y las actividades relacionadas con ella en el mundo, con la orientación de cooperación de la esfera a nivel intelectual, científico, tecnológico y económico, según ISO (2017, párr. 1). De acuerdo con ISOTools (2017), las normas ISO se crean para “ofrecer orientación, coordinación, simplificación y unificación de criterios” (párr. 6). Estas normas a nivel mundial fomentan el alcance y mantenimiento de la calidad, aumentan la productividad y la competitividad, así como la mejora continua.

La OMS (2017e, párr. 1-2) fue fundada en 1948 y es una organización que cumple con ofrecer liderazgo en relación a la salud mundial, determina líneas de investigación y estimula la producción, difusión y aplicación de conocimientos importantes; además, establece normas y promueve el seguimiento de la aplicación de este conocimiento, formula opciones de política que reúnen principios éticos y de fundamentos científico. También, sigue la situación en cuanto a salud se refiere y determina las tendencias sanitarias.

Por su parte, la ICH se funda en 1990 y tiene como objetivo hacer las recomendaciones pertinentes para lograr la armonización en cuanto a la interpretación y aplicación de directrices técnicas y requisitos para la industria farmacéutica. Esta organización reúne a las autoridades reguladoras de los países avanzados en la farmacéutica los cuales son: Reino Unido, Japón y Estados Unidos, de acuerdo con ICH (2017, párr. 1-11). La ICH promueve el mantenimiento de un foro para el diálogo constructivo entre las autoridades reguladoras farmacéuticas sobre las diferencias reales y percibidas en los requisitos técnicos para esta. Asimismo, contribuye a la salud pública desde una perspectiva internacional, supervisa y actualiza los requisitos técnicos

armonizados que permiten mayor aceptación y facilita la difusión y comunicación de información sobre las directrices armonizadas y su utilización, para así aplicar e integrar las normas comunes.

En el caso de la FDA (2016b, párr. 1-4), esta fue constituida en 1906 y se responsabiliza al asegurar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos al regular los medicamentos de uso humano y veterinarios, vacunas y productos biológicos, dispositivos médicos, alimentos, cosméticos y suplementos dietéticos. Esta organización beneficia la salud pública y provee información necesaria, exacta, con base científica, que permite asegurar la calidad de los productos farmacéuticos y alimenticios.

En Estados Unidos, la FDA establece la aplicación de los estatutos de la Convención Farmacopea del país (USP). Esta organización científica, creada en 1820, establece las normas para la identidad, fuerza, calidad y pureza de los medicamentos de acuerdo con las USP (2017a). Los estatutos establecidos por esta convención, además de ser aplicados en Estados Unidos, se utilizan en más de 140 países, como es el caso de Costa Rica. La USP indica requerimientos e información acerca de temas relevantes en cuanto a la producción de medicamentos, además de establecer las normas mencionadas.

Estos entes se refieren a temas farmacéuticos de diferentes áreas, pero la información que publican es similar en su contexto. En esta investigación, se va a tomar material en cuanto a especificaciones del área, sistemas y equipos de control de calidad específicamente lo relacionado a los laboratorios de control de calidad microbiológico, validación y calificación según las buenas prácticas de manufactura internacionales.

### **Buenas Prácticas de Manufactura**

Intenya (2017, párr. 1) establece que las Buenas Prácticas de manufactura son herramientas para la obtención de productos seguros para el consumo humano, centralizándose en la higiene y la manipulación. Son relevantes para el diseño y funcionamiento de los establecimientos y el desarrollo de procesos y productos. Estas prácticas contribuyen a garantizar una producción segura, saludable e inocua de productos farmacéuticos. El autor mencionado supra (2017) indica que,

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) se aplican en todos los procesos de elaboración y manipulación de medicamentos y son una herramienta fundamental para la obtención de productos inocuos. Constituyen un conjunto de principios

básicos con el objetivo de garantizar que los productos se fabriquen en condiciones sanitarias adecuadas y se disminuyan los riesgos inherentes a la producción y distribución. (párr.4).

Por ello, las BPM son indispensables en los laboratorios farmacéuticos; pues, al implementarse aseguran la calidad, eficacia y seguridad de los productos manufacturados y son un requerimiento de importancia en el control de calidad farmacéutico.

Las Buenas Prácticas para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos se refieren a temas como al sistema de gestión de calidad, instalaciones, equipos, instrumentos y otros dispositivos, calibración, verificación del desempeño y calificación de equipos e instrumentos. De acuerdo con la OMS (2011a, pp. 2-4), estas prácticas proporcionan recomendaciones para el sistema de gestión de calidad y el cumplimiento de estas; además, ayudan a promover la armonización internacional de prácticas de laboratorio de manera que con ello se pueda demostrar la confiabilidad de los resultados realizados en las pruebas elaboradas en dichos laboratorios.

Las Buenas Prácticas [BP] para laboratorios de control de calidad se basan en requisitos internacionales y proporcionan una guía detallada para estos laboratorios. Para el área de microbiología, existe la *Guía para las Buenas Prácticas de Laboratorios Microbiológicos de Productos Farmacéuticos*, según la OMS (2013a, p. 71).

En las BP para Laboratorios de Microbiología Farmacéutica, se hace referencia a las características del personal, instalaciones, medio ambiente, validación, equipamiento, garantía de calidad de resultados y control de calidad de desempeño, según la OMS (2013b). Esta guía está destinada para los laboratorios de microbiología implicados en ensayos de esterilidad y detección, aislamiento, recuento e identificación de microorganismos y endotoxinas de productos, superficies, vestimentas y medio ambiente. En general, en estas normativas, se establecen las condiciones o características que deben incluirse en la caracterización y calificación de un laboratorio de microbiología farmacéutica.

**Tabla 1. Contenido de la *Guía de Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Microbiología Farmacéutica***

Antecedentes
Introducción y alcance del documento

<b>Glosario</b>
<b>Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de microbiología farmacéutica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal</li> <li>• Medio ambiente</li> <li>• Validación de métodos de ensayo</li> <li>• Equipamiento</li> <li>• Reactivos y medios de cultivo</li> <li>• Materiales de referencia y cultivos de referencia</li> <li>• Muestra</li> <li>• Manejo e identificación de muestras</li> <li>• Eliminación de residuos contaminados</li> <li>• Garantía de calidad de resultados y control de calidad de desempeño</li> <li>• Procedimientos de ensayos</li> <li>• Informes de ensayos</li> </ul>
<b>Referencias</b>
<b>Apéndice</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ejemplos de zonas en las que se podrían realizar las operaciones</li> <li>2. Ejemplos de mantenimiento de equipos</li> <li>3. Ejemplos de chequeos e intervalos de calibración para diferentes equipos de laboratorio</li> <li>4. Ejemplos de calificación y monitoreo de equipos</li> <li>5. Uso general de cultivos de referencia</li> </ol>

**Fuente:** Elaboración propia basada en documentos oficiales de la OMS. (2013b). *Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Microbiología Farmacéutica*. Suiza; Ediciones OMS.

## **Normativa nacional**

El Ministerio de Salud (Minsa) y el Colegio de Farmacéuticos (Colfar) regulan el sector industrial en cuanto a Farmacia. Estas instituciones se rigen por una serie de legislaciones para la profesión y la práctica farmacéutica. El 29 de octubre de 1941 se crea la Ley Orgánica del Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, según Colfar (1941a, p. 1), con motivo de promover el progreso de la farmacia y todas las ciencias que con ella se relacionan, dar opinión sobre materias de competencia cuando es consultado por cualquiera de los poderes de La República, promover y defender el decoro y realce de la profesión farmacéutica; así como mantener y estimular el espíritu de unión de los farmacéuticos y defender los derechos de los miembros del Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica.

En esa misma fecha, se instaura el Código de Ética Farmacéutica considerando los cambios en la disciplina de la Farmacia, la cual experimenta una constante evolución en competencias y marcos de acción, lo cual supone extender la responsabilidad del profesional con los colegas, otros profesionales sanitarios, con las autoridades de salud y con la sociedad. En el código, se indica que

el profesional en Farmacia debe asegurar el cumplimiento de las BPM. En este documento, se definen como “un conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de los productos farmacéuticos, para que cumplan las normas de calidad.” (Colfar, 1941b, p. 3).

La Ley General de Salud, en vigor desde 1973, establece los preceptos en cuanto a la salud e indica que el profesional en Farmacia es el responsable en cuanto a “identidad, pureza y buen estado de los medicamentos que se elaboren, preparen, manipulen, mantengan y se suministren, así como de la contravención a las disposiciones legales y reglamentarias que se deriven de la operación de los establecimientos.” (Minsa, 1973, p. 17). Por lo tanto, además de tener responsabilidad ética y moral, el profesional farmacéutico es el responsable legal de los productos y procesos que se realicen en el laboratorio en donde labore.

Esta ley, en el artículo 98, decreta que

Para la instalación y operación de laboratorios o de fábricas de medicamentos los interesados deberán acreditar, además de lo estipulado en el artículo anterior, que la planta física, las instalaciones, los equipos y las materias primas y el personal, son adecuados para la operación y que esta se hará con estricto cumplimiento de las normas de calidad y control de los medicamentos. (Minsa, 1973, p. 18).

Con el aval del Poder Ejecutivo de La República, se crea en 1986 el *Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos Privados* y este se refiere a las BPM en el Capítulo X, al establecer que los laboratorios farmacéuticos deben cumplir con las estipulaciones establecidas en estas e indican que las instalaciones para el ejercicio farmacéutico deben ser adecuadas.

Con respecto a los Reglamentos Técnicos Centroamericanos, estos son creados por las autoridades sanitarias de los países del área, ámbito en el que el Ministerio de Salud asume un papel relevante en conjunto con instituciones similares en rango y de donde emanan las disposiciones de acatamiento obligatorio para el sector farmacéutico. Constituidos por el Minsa y el Colfar, los RTCA son creados por países centroamericanos y dirigidos al sector farmacéutico como normativa. Constituyen la legislación fundamental en Costa Rica, ya que en ellos se resumen las leyes y códigos legales mencionados referidos a manufactura de medicamentos. Existen RTCA específicos en cuanto a BPM, fabricación y verificación de medicamentos, en donde se reúnen las

características y disposiciones de las instalaciones, equipos y procesos para manufactura, las cuales se deben cumplir en el país.

### **La Microbiología en el Control de Calidad Farmacéutico**

La OMS (2011a, p. 3) señala que un laboratorio de control de calidad es el establecimiento en donde se realizan los procedimientos para asegurar la identidad y pureza de los productos farmacéuticos. El Reglamento Técnico Centroamericano de verificación de calidad para productos farmacéuticos de uso humano (2009a, p.2), indica las pruebas que se deben realizar en Costa Rica para la certificación de la calidad de los productos manufacturados. Estas pruebas varían y se establecen según la forma farmacéutica, pero todas comparten la necesidad de las pruebas de caracterización organoléptica, identificación, uniformidad de dosificación y contenido, potencia, impurezas y recuento microbiano.

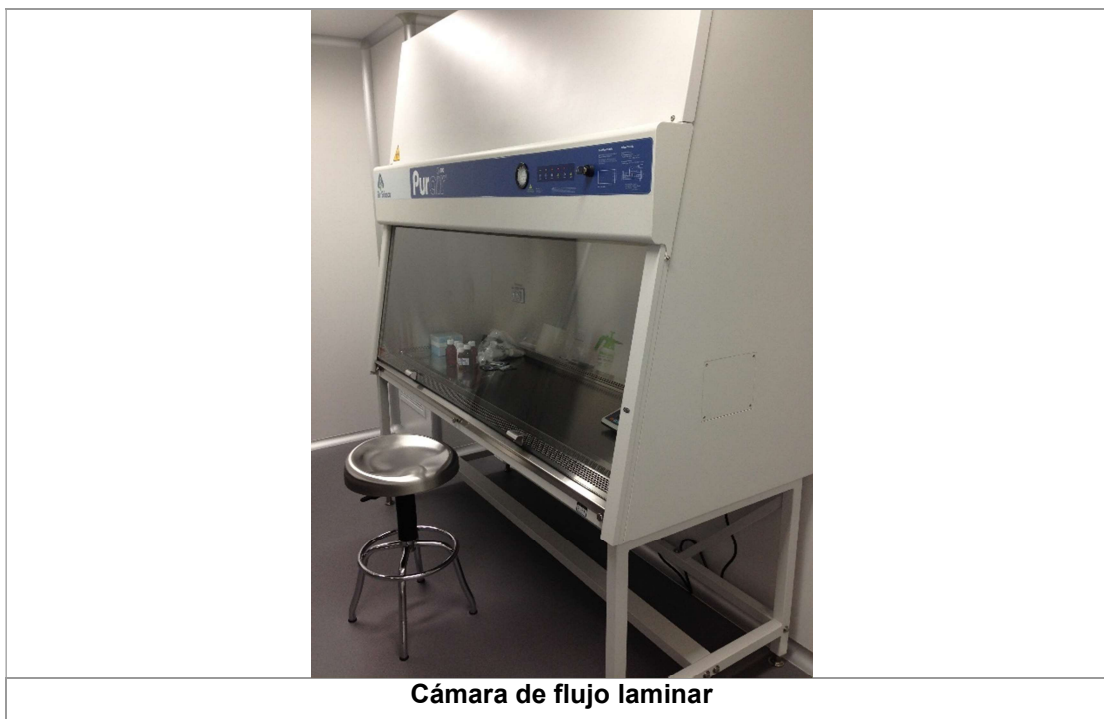
El recuento microbiano, según la USP 40 (2017b, p. 115), es la cuantificación de bacterias mesófilas, hongos y microorganismo específicos que pueden desarrollarse en los manufacturados. Dichas pruebas tienen como fin de indicar si un producto cumple con una especificación establecida de calidad microbiológica. De acuerdo con el RTCA de Buenas Prácticas de Manufactura (2007, p. 20), el laboratorio en donde se realizan estas determinaciones debe estar separado de las otras áreas y debe seguir una serie de condiciones en cuanto al diseño, construcción y acabados finales. Este debe ser sometido a una correcta calificación de área y sistemas, además de certificar la calificación de los equipos que en el residen.

El proyecto de investigación, como anteriormente se indicó, se basa en el Laboratorio de Microbiología para análisis de medicamentos de INFARMA. Se indican las características del diseño, se califica el sistema HVAC, se clasifica el área y se califican los equipos que van a operar en él, los cuales consisten en una cámara de flujo laminar, tres incubadoras, dos autoclaves, una refrigeradora y un contador de colonias.

En el siguiente infograma, se describe vía fotográfica las características morfológicas de este tipo de equipo.

**Figura 1. Equipos del Laboratorio de Microbiología de INFARMA.**





**Fuente:** Elaboración propia, (2017).

### **Validación y Calificación Farmacéutica**

Mosquera y Cabrera (2005, p. 2) indican que la FDA define la validación como “(...) establecimiento de evidencias documentadas que proporcionen un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá, consistentemente, sus especificaciones y atributos de calidad preestablecidos”. La validación es la comprobación documentada que conlleva al estudio de métodos analíticos, procesos, sistemas, instalaciones, equipos y elementos que se consideren pertinentes validar para determinar el desempeño según las funciones previstas para cada uno.

De acuerdo con Verma, Madhavi y Gupta. (2012, p. 52), el proceso de validación consta de tres fases. La primera fase es la calificación previa a la validación; la segunda fase consiste en el proceso de validación, el cual está diseñado para legitimar que los parámetros establecidos se cumplan satisfactoriamente. La tercera es la fase de mantenimiento de la validación, la cual requiere de la revisión constante de los documentos elaborados y relacionados con el proceso de validación realizado.

Para la calificación de instalaciones, sistemas y equipos se debe proporcionar un alto nivel de evidencia documentada de que estos se ajustan a los parámetros para los cuales fueron

diseñados. El nivel de la validación lo establece la complejidad del sistema, equipo o instalación y este debe incluir la información necesaria, las pruebas a las que se sometieron, así como los resultados de estas para comprobar que se cumplen los requisitos especificados, según Verma, Madhavi y Gupta. (2012, p. 57).

De acuerdo con Sandhya, Bonthagarala, Dharani y Venkata (2015, p. 180), existe la validación concurrente, revalidación, retrospectiva y la prospectiva. Esta última se da cuando se ejecuta un plan experimental llamado protocolo de validación y es la que se realiza en el proyecto. Según los autores mencionados supra, son cuatro los protocolos que se deben realizar para la validación y calificación de una instalación, sistema o equipo, los cuales se definen en la Tabla 2.

En estos protocolos, se debe incluir título, objetivos, alcance, descripción de la instalación, sistema o equipo, responsabilidades, procedimiento de pruebas por realizar, criterios de aceptación, conclusiones y anexos, según lo expuesto por Mosquera y Cabrera (2005, p. 4). Detallado lo anterior, se procura describir cómo debe ser el diseño y la calificación de los elementos de un laboratorio de microbiología farmacéutica.

**Tabla 2. Protocolos de calificación**

Protocolo	Definición
<b>Calificación de Diseño (DQ)</b>	Evidencia documentada de que el diseño de las instalaciones, sistemas y equipos es el adecuado. <ul style="list-style-type: none"> <li>– Se consideran: Buenas prácticas de manufactura y requerimientos regulatorios, criterio de desempeño, facilidad de flujo de aire, flujo de movimiento, motores de presión, eficiencia, requisitos de puesta en marcha, capacidad de construcción e instalación de equipos, mantenimiento y acceso a equipos críticos e instrumentación y el impacto y seguridad al medio ambiente.</li> </ul>
<b>Calificación de Instalación (IQ)</b>	Evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos se instauran según las especificaciones del fabricante. <ul style="list-style-type: none"> <li>– Se consideran: Condiciones de instalación (cableado, utilidades, funcionalidad), calibración, mantenimiento preventivo, horarios de limpieza, características de seguridad, documentación del proveedor, impresiones, dibujos y manuales, documentación del software, lista de piezas de repuesto, condiciones ambientales (área blanca, temperatura y humedad) y características del diseño del equipo (materiales de construcción).</li> </ul>
<b>Calificación de Operación (OQ)</b>	Evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos operan de acuerdo con los límites de operación especificados por el fabricante. <ul style="list-style-type: none"> <li>– Se consideran: Límites de control de proceso (tiempo, temperatura, presión, velocidad de la línea, condiciones de montaje), parámetros de <i>software</i>, procedimientos operativos, requisitos de manejo, control de cambios, estabilidad, entrenamiento, fallas potenciales, niveles de acción y condiciones extremas.</li> </ul>

<b>Calificación de Desempeño (PQ)</b>	<p>Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas o equipos funcionan consistentemente y se tenga la reproducibilidad del proceso.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se consideran: Parámetros reales del OQ, aceptabilidad, aseguramiento de la capacidad de proceso según el OQ, repetibilidad y estabilidad del proceso.</li> </ul>
---------------------------------------	--

**Fuente:** Elaboración propia basada en Sandhya, Bonthagarala, Dharami, y Venkata. (2015, p. 180).

### **Diseño de un Laboratorio de Microbiología Farmacéutica**

De acuerdo con el RTCA (2007, p. 20) de BPM, el área de control de calidad debe diseñarse según las operaciones que se realicen, contando con las áreas de fisicoquímica, instrumental, microbiología, lavado de cristalería y utensilios. Debe tener paredes lisas para una fácil limpieza, disponer de espacio suficiente para evitar la contaminación y precisa contar con requerimientos de seguridad. Este reglamento indica que el área de microbiología debe estar separada de las otras áreas, con acabados de fácil limpieza (curvas sanitarias), iluminación adecuada, sistemas de aire independiente o flujo laminar, paredes, techos y pisos lisos, lámparas con difusor liso, mesa de trabajo lisa y ventanas de vidrio fijo.

La Guía de BP de la OMS para Laboratorios de Microbiología Farmacéutica (2013b, p. 2), indica las mismas características que se establecen en el RTC de BPM. Adicionalmente, indica que los equipos utilizados dentro del laboratorio deben ser exclusivos para este; también, establecen que la calidad del aire debe ser adecuada, así como que la temperatura y humedad deben ser controladas cuando se requiera. Para los ensayos de esterilidad, se necesitan condiciones ambientales específicas para cuarto limpio o área blanca para ratificar la integridad de los ensayos por realizar. Los ensayos deben llevarse a cabo en una zona protegida con flujo unidireccional de Grado A o una cabina de bioseguridad que debe localizarse dentro de un cuarto limpio con un entorno de Grado B. Esta clasificación se detalla en las páginas infra.

En cuanto al ambiente, este debe cumplir con los límites de partículas viables y no viables y se debe realizar la verificación de la integridad de los filtros de partículas de aire de alta eficiencia (HEPA); pues, el aire de zonas Grado A y B debe pasarse por estos filtros. Las BP de la OMS para Laboratorio de Microbiología Farmacéutica proponen las características de calidad del aire por zona de operación. Estas se detallan en la tabla 3.

**Tabla 3. Calidad de aire por zona de operación**

Zona	Calidad de Aire Propuesta
<b>Recibo de Muestra</b>	Sin Clasificación
<b>Preparación de Medios</b>	Grado D / ISO 8
<b>Carga de Autoclave</b>	Grado D / ISO 8
<b>Descarga de Autoclave</b>	Grado B / ISO 5
<b>Pruebas de Esterilidad</b>	Grado A / ISO 5
<b>Incubadora</b>	Grado D / ISO 8
<b>Recuento</b>	Grado D / ISO 8
<b>Descontaminación</b>	Grado D / ISO 8

**Fuente:** Elaboración propia basada en documentos oficiales de la OMS. (2010f). *Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Microbiología Farmacéutica*. Suiza: Ediciones OMS.

En el laboratorio de microbiología, deben incluirse alarmas de flujo de aire, diferenciales de presión e instrumentos indicadores de temperatura y humedad. El ingreso al cuarto limpio se debe realizar a través de exclusas y con un vestuario, el cual debe tener condiciones de “reposo” y el mismo grado de limpieza del cuarto de ensayos, de acuerdo con la guía mencionada (pp. 2-4). Al ser importantes las condiciones ambientales, el sistema HVAC del laboratorio de microbiología debe calificarse; pues, este va a proveer a la instalación de la humedad, temperatura, flujo y recambios de aire necesarios para que se den las condiciones establecidas para dar una clasificación de cuarto limpio a la instalación.

### **Sistema HVAC**

Un sistema de ventilación, calefacción y aire acondicionado (HVAC, por sus siglas en inglés de Heating, Ventilating and Air Conditioning), es un conjunto de equipos o subsistemas que tratan el aire para modificar el enfriamiento, calentamiento, humedad, calidad y movimiento de este, según QuimiNet (2017, párr.1). Un sistema HVAC está integrado por una Unidad Manejadora de Aire (UMA), la cual trata el aire para controlar las condiciones de acuerdo con las especificaciones, un sistema de distribución que lleva el aire a las áreas indicadas y un sistema de monitoreo para controlar la temperatura, la humedad relativa, presión diferencial, flujo de aire y otras variables como el conteo de partículas totales, según lo expuesto por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos [FEUM] (2016, pp. 2-3). Los componentes generales se enlistan en la Tabla 4.

**Tabla 4. Componentes básicos de un sistema HVAC**

Componente	Función
<b>Termostato</b>	Se utiliza para programar o configurar manualmente la temperatura deseada. Cuando la temperatura ambiente sea fría o caliente, el termostato para compensarlo dispara el intercambiador de calor o la unidad de condensación de la bobina del evaporador para circular aire frío o caliente.
<b>Secador</b>	Calienta la fuente de aire que se distribuirá por el área, este proceso se puede realizar por combustión, resistencia eléctrica, bomba de calor o energía solar.
<b>Intercambiador de Calor</b>	Se enciende cuando el calentador es activado por el termostato para aumentar la temperatura del aire, este proceso se da al calentar aire fresco y circularlo por los conductos hacia el área por las rejillas de ventilación.
<b>Bobina del Evaporador</b>	Papel opuesto al intercambiador de calor, actúa enfriando el aire cuando el termostato lo indica, produce aire fresco que luego circula por los conductos hacia el área por las rejillas de ventilación.
<b>Unidad de Condensación</b>	Cuando se ha enfriado un líquido por intercambio de calor con el aire exterior, la unidad de condensación bombea el líquido a la bobina del evaporador para ser evaporado nuevamente en un gas.
<b>Deshumidificadores</b>	Controlan y modifican la humedad del área.
<b>Conductos</b>	Se refiere a los ductos que transportan el aire del sistema por el área.
<b>Difusores</b>	Definen los patrones de flujo de aire, se utilizan para introducir o extraer el aire del área.
<b>Filtros</b>	El aire se pasa a través de ellos para retener partículas en suspensión, mejorando la calidad del aire.
<b>Sensores de Presión</b>	Miden la presión del área.
<b>Motor</b>	Genera la energía necesaria para las operaciones de los componentes.
<b>Dampers</b>	Compuertas para el control de flujo de aire.

**Fuente:** Firszt (2017).

Ríos (2014, p. 2) indica que un sistema HVAC farmacéutico debe diseñarse para cubrir la protección del producto, del personal y del medioambiente. El diseño de este sistema debe evitar la contaminación cruzada con un adecuado diseño de diferenciales de presión y se deben considerar puntos críticos; por ejemplo, un sistema de flujo laminar (ISO 5) en el cual el recuento de partículas es mayor si está presente un operario. En este caso, se debe considerar que los flujos laminares deben tener un flujo de aire unidireccional a una velocidad de 0.45 m/s, ya que evita el retorno de partículas por aire convergente en áreas con este sistema de flujo.

La ubicación de los difusores se debe tomar en consideración; por ello, las rejillas de retorno o extracción deben colocarse a 300 mm del suelo captando las partículas contaminantes. Se debe diseñar un correcto flujo de personal, de las extracciones de aire y gases, recambios por hora y presiones diferenciales entre cuartos para proteger los procesos realizados en el área y al personal. La protección al medio ambiente se logra evitando la expulsión de polvos contaminantes, gases y desechos industriales hacia el exterior, esto se garantiza al utilizar filtros terminales por los cuales se pasa el aire que se dirige al medio ambiente (p.3).

La presión en los diferentes cuartos se considera de relevancia, puesto que influye en la calidad del aire, en el dimensionamiento del sistema, la humedad, temperatura y contaminación cruzada. El cuarto más limpio debe tener un diferencial de presión de entre 5 y 20 pascales (Pa), en dos cuartos continuos (p.4). Según la norma ISO-16444 (2015a), estas áreas al mantener velocidades altas de aire a través de las puertas evitan la contaminación cruzada e incluso se debe tomar en cuenta la lógica de arranque o paro del sistema de aire, ya que estas condiciones podrían perjudicar los paneles de constricción.

### **Validación y calificación de un sistema HVAC**

Para la validación y calificación de un sistema HVAC se necesitan las especificaciones establecidas para tal efecto. La preparación de la calificación de diseño (DQ), la calificación de instalación (IQ), la calificación de operación (OQ) y la calificación de desempeño (PQ), según Singh, Malviya y Kharia (2014, p. 126).

El DQ se realiza para determinar que el diseño del sistema sea el correcto y el IQ se desarrolla para verificar que la instalación sea acorde a lo establecido por el fabricante y según las necesidades del usuario. En cuanto al OQ y el PQ, se debe tomar en cuenta el flujo de aire o patrón, velocidad del flujo de aire y cambios por hora, la prueba de fugas de los filtros, recuento de partículas, recuento de microorganismos viables, integridad de los filtros HEPA, la prueba de recuperación, la prueba de uniformidad de temperatura y humedad y determinación de aire fresco. (p. 128). A continuación, se describen las pruebas que se realizan para calificar las variables mencionadas según las Operaciones e Ingeniería de Avanzada de Centroamérica (OPIA, 2015a).

#### **Conteo de partículas aerotransportadas no viables**

Se determina la cantidad actual de partículas no viables para verificar la limpieza dentro del laboratorio de microbiología sin equipos, con equipos en reposo y operacional para establecer la clasificación de cuarto limpio, según la norma ISO 14644-1 e ISO 1464-2. Se coloca una probeta toma muestra de un contador de partículas en una superficie horizontal a una distancia de 0.75-1.10 metros de la superficie del suelo. Se realiza el cálculo para determinar la cantidad mínima de ubicaciones donde se deben tomar lecturas de partículas en suspensión no viables con la fórmula de la norma ISO-14644-1:

$$N_L = \sqrt{A}$$

Donde

$N_L$  = Número mínimo de puntos de muestreo

$A$  = Área de la sala ( $m^2$ )

Una vez obtenido el número de puntos en donde se deben realizar las mediciones, se establece un cuadrante de prueba de conteos de partículas según la norma nombrada. Se coloca la probeta en el centro de cada una de las divisiones establecidas en el cuadrante y se toma una muestra mínima de un metro cúbico ( $0.0283 m^3/\text{minuto}$ ) por muestra. Por último, se realiza el tratamiento estadístico indicado en ISO-14644-1 (p.9).

### ***Conteo de partículas aerotransportadas viables.***

Una vez cuantificado el número de partículas se debe identificar la cantidad de partículas viables en la sala blanca, de acuerdo con MERCK (2016). Esto se realiza monitoreando microbiológicamente la instalación de manera que las tasas de contaminación sean estables y de tener exceso de las partículas viables recomendadas en la tabla 5, se deben realizar acciones correctivas.

**Tabla 5. Cuantificación de las partículas viables**

<b>Grado</b>	<b>Muestra de Aire Activo</b>	<b>Placa de Fijación (90 mm) con 4 Horas de Exposición</b>	<b>Placa de Contacto o Intercambio</b>	<b>Guantes o Prendas</b>
<b>ISO 5 o Superior</b>	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
<b>ISO 5</b>	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%
<b>ISO 6</b>	< 3%	< 3%	< 3%	< 3%
<b>ISO 7</b>	< 5%	< 5%	< 5%	< 5%
<b>ISO 8</b>	< 10%	< 10%	< 10%	< 10%

**Fuente:** Elaboración propia basada en MERCK (2017).

### **Velocidad y volumen de flujo de aire**

Se indica el volumen de aire suministrado al cuarto limpio ( $m^3/h$ ), así como la cantidad de recambios de aire. Para cada difusor, la campana de medición de flujo de aire se mantiene sujeta, firme y segura contra el difusor para asegurar el sello de hermeticidad de manera que todo el aire suministrado sea capturado por micromanómetro, el volumen se registra en hojas de datos

determinadas. De acuerdo con la norma ISO 14644-4, el número de recambios para una zona ISO 8 es de 10 a 20; según el flujo total suministrado al cuarto, se calcula la tasa de renovaciones de aire por hora mediante la fórmula:

$$T_R = \frac{F_T}{V_T}$$

Donde:

$T_R$  = Tasa de recambios

$F_T$  = Flujo total de aire suministrado ( $m^3/h$ )

$V_T$  = Volumen total del área limpia ( $m^3$ )

### **Presión diferencial de aire**

Esta prueba se realiza para verificar la capacidad del área de mantener el diferencial de presión especificado en relación con los cuartos adyacentes y el ambiente exterior al cuarto limpio. Se completa la medición de flujos para posteriormente asegurarse de que todas las puertas y aberturas de los cuartos estén cerradas y que el sistema de aire esté operando satisfactoriamente. Una vez realizada dicha verificación, se mide y se registra la presión diferencial en pascales con un micromanómetro digital entre el cuarto limpio y los adyacentes (p.7).

### **Temperatura y humedad relativa general**

Como objetivo, esta prueba mide y registra la temperatura del aire en grados centígrados ( $^{\circ}C$ ) y el nivel de humedad del aire en porcentaje (%) que existe en el laboratorio de microbiología en las mesas de trabajo utilizando un termohigrómetro calibrado y la misma división de área empleada en la prueba de conteo de partículas no viables (p. 8).

### **Prueba de integridad de filtros**

Esta prueba se realiza para determinar la integridad del medio filtrante del filtro HEPA, la base de montaje, los empaques y los marcos de montaje de los filtros HEPA. Se introduce un aerosol adecuado antes que el filtro HEPA a ser calificado. El tubo toma muestra del fotómetro se

inserta en el puerto de medición de concentración de aerosol, se mide la concentración de aerosol en microgramos por litro y se registra el valor.

La concentración debe estar entre 10 y 80 microgramos/litro, con un rango recomendado de 10 a 20 microgramos/litro. El fotómetro se ajusta de acuerdo con lo indicado por el fabricante y se procede a fijar la concentración de aerosol medida como el 100% de la operación del fotómetro. Con ayuda de una probeta isocinética sostenida a una distancia de no más de 25 mm de la superficie del filtro, se escanea la superficie del filtro manteniendo la probeta paralela al borde del filtro. La superficie del filtro se escanea con pasadas superpuestas en forma perpendicular a la dirección de escaneo, utilizando una velocidad de escaneo que no supere los 5cm/segundo.

En el momento en que el fotómetro de una indicación de fuga, se revisa el área sospechosa con la probeta isocinética, si el área continúa generando una lectura de penetración se debe ubicar la zona de la fuga y se registra el valor de penetración más alto. Se deben registrar el tamaño y naturaleza de todas las lecturas de penetración que excedan el % máximo de 0.01% de la concentración medida con el aerosol.

### **Prueba de fuga de contención**

La norma ISO 14664-3 se refiere a la necesidad de verificar la ausencia de contaminación cruzada demostrando que de haber un contaminante este se mantenga en la sala mediante pruebas de humo de visualizando la dirección del aire y con ayuda de las presiones de aire.

### **Prueba de recuperación**

Esta prueba se realiza para el establecer el tiempo que una sala limpia tarda en recuperarse de una condición contaminada a la condición de sala limpia especificada, según se especifica en ISO 14644-3. Esta prueba se realiza configurando un contador de partículas de acuerdo con las instrucciones del fabricante; posteriormente, se coloca la sonda en un punto de prueba. Los puntos de medición y el número de mediciones deben ser determinados por acuerdo entre el cliente y el proveedor. La sonda no debe colocarse directamente debajo de la salida de aire.

Se ajusta el volumen de la muestra individual al mismo valor utilizado para determinar la clase de limpieza. El tiempo de retardo del contador desde el inicio de cada recuento hasta la grabación de salida debe ajustarse a no más de 10 segundos. El tamaño de partícula utilizado en

este ensayo debe ser el mismo que el utilizado para la determinación de la clase de limpieza y en el caso de que se utilicen dos tamaños de partícula diferentes para la clasificación de la limpieza, se debe elegir la más pequeña. Para evitar el problema del muestreo no isocinético, un tamaño de partícula de menos de 1  $\mu\text{m}$  es deseable para el ensayo de recuperación.

El área de la sala limpia a ser examinada debe estar contaminada con un aerosol mientras las unidades de tratamiento de aire estén en operación. Se evalúa el tiempo de recuperación de 100: 1 de manera que el tiempo de recuperación de 100: 1 en el punto de ensayo se determina por el tiempo requerido para que la concentración de partícula disminuya de 100 veces del nivel objetivo el cual es observado directamente en el gráfico de tiempo / concentración registrado.

### **Prueba de visualización de flujo de aire**

Se realiza para mostrar los flujos de aire de áreas limpias a sucias, para ratificar que no se produce una contaminación cruzada y que el flujo de aire unidireccional es uniforme mediante pruebas de humo reales o grabadas en video, según la ISO 14644. Esta prueba se puede realizar mediante cuatro métodos.

El método del hilo trazador se lleva a cabo mediante la observación de hilos de seda, fibras de nailon simples, banderas o cintas delgadas. Estos se colocan en la punta de los bastones de soporte o montados en puntos de cruce de las rejillas de alambre de manera que proporcionen la dirección del flujo de aire y las fluctuaciones de este. El segundo método es el de la inyección de un trazador, el cual se realiza observando el comportamiento de partículas trazadoras que se iluminan y proporcionan la dirección y la uniformidad del flujo de aire en la instalación. Dichas partículas trazadoras se pueden generar mediante agua desionizada, partículas pulverizadas o generadas químicamente de alcohol/glicol.

El método de visualización de flujo de aire mediante técnicas de procesamiento de imágenes el procesamiento de datos de imagen de partícula derivados del método de inyección de un trazador en video proporciona características cuantitativas de flujo de aire a través de vectores de velocidad de aire bidimensionales en la zona. La técnica de procesamiento requiere un ordenador digital con interfaces adecuadas y el software apropiado. Para una mayor resolución espacial, se pueden utilizar dispositivos como una fuente de luz láser.

El último método es el de visualización del flujo de aire mediante la medición de las distribuciones de velocidad. Las distribuciones de velocidad del flujo de aire pueden determinarse ajustando los aparatos de medición de la velocidad del aire, tales como anemómetros ultrasónicos, en varios puntos definidos en la instalación bajo investigación. El procesamiento de los datos medidos proporciona la información sobre la distribución del flujo de aire.

### Clasificación de un área limpia

Balmes (2009, p. 2) indica que un área limpia o sala blanca es un área con “un ambiente con un nivel de contaminación controlada, en donde la concentración de partículas contaminantes como polvo, esporas, vapores o partículas de piel se mantienen dentro de límites específicos.” Establece que “(...) estos límites se consideran los apropiados para llevar a cabo actividades sensibles a la contaminación” y que “(...) el número de partículas en estos límites determina el grado de limpieza y la clasificación del área.”

Como se mencionó, la clasificación del cuarto limpio se realiza con la cuantificación del número y tamaño de partículas en la zona; por ello, durante la calificación del sistema HVAC al medir la cantidad de partículas también se determina la clasificación del área. La Comisión Europea (CE), la Organización Internacional de Estandarización (ISO), la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican la clasificación de acuerdo con el tamaño y número de partículas; estos criterios se establecen en la tabla 6, los cuales están enfatizados en la clasificación ISO. Estados Unidos realizó una clasificación federal estándar imperial [I] y métrica [M] (US 209 E); pero esta fue retirada en el 2001. Los criterios para esta clasificación se mencionan, pues en algunos países aún se utilizan y se refieren a esta.

**Tabla 6. Clasificación de área limpia**

Tamaño y Número de Partículas						Clasificación			
0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm	ISO	OMS/CM	FS 209 (I)	FS209 (M)
10	-	-	-	-	-	Clase 1	-	-	-
100	24	10	-	-	-	Clase 2	-	-	-
1000	237	102	35	8	-	Clase 3	-	Clase 1	M 1.5
10000	2370	1020	352	83	-	Clase 4	-	Clase 10	M 2.5
100000	23700	10200	3520	832	-	Clase 5	Grado A y B	Clase 100	M 3.5
1000000	237000	102000	35200	8320	293	Clase 6	-	Clase 1000	M 4.5

-	-	-	352000	83200	2930	Clase 7	Grado C	Clase 10000	M 5.5
-	-	-	3520000	832000	29300	Clase 8	Grado D	Clase 100000	M 6.5
-	-	-	35200000	8320000	293000	Clase 9	-	-	-

**Fuente:** Huey (s.f).

### **Validación y Calificación de una Cámara de Flujo Laminar**

Según ThermoFisher Scientific (2017, párr. 1-4), una cámara de flujo laminar es una zona que proporciona un área de trabajo aséptica y permite la contención de salpicaduras o aerosoles generados por procedimientos microbiológicos. Estas cámaras protegen el ambiente de trabajo contra el polvo y otros contaminantes manteniendo un flujo unidireccional constante de aire que pasa a través de filtros HEPA sobre la zona de trabajo (párr. 1-4).

El flujo de aire puede ser horizontal, soplando paralelo a la superficie de trabajo, o vertical, el aire va desde la parte superior hacia la superficie de trabajo. Dependiendo de ello, una cámara de flujo horizontal proporciona protección al cultivo (el aire fluye hacia el usuario), mientras que una de flujo vertical protege al usuario y al cultivo (el aire es aspirado a través de la parte frontal por presión negativa de aire dentro) (párr.5).

La DQ y la IQ se verifican según los parámetros establecidos en los protocolos y según las condiciones previstas para la cámara. Según OPIA (2015b), los puntos críticos para la calificación operacional y de desempeño de una cámara de flujo laminar se dan en el conteo de partículas no viables, la velocidad de flujo y uniformidad del filtro HEPA y la integridad e instalación de los filtros HEPA. Las pruebas proceden igual a las de la calificación de un sistema HVAC.

### **Validación y Calificación de una Incubadora**

Según Valdes y Hardt (2002, p.1), una incubadora es una unidad convencional en donde entra aire fresco a través de una entrada de aire en la zona inferior, el aire se calienta y fluye hacia la cámara en un patrón uniforme y el aire de escape se ventila hacia un puerto en la zona superior. Este equipo sirve para mantener y hacer crecer cultivos microbiológicos o cultivos celulares, regulando los factores de crecimiento de temperatura, humedad y ventilación, de acuerdo con los Laboratorios Metrix (2016, párr.1).

Las especificaciones de diseño e instalación se deben corroborar en los protocolos de DQ e IQ respectivamente. En cuanto a las pruebas críticas operacionales y de desempeño, se deben evaluar la uniformidad de temperatura en la incubadora, el tiempo de recuperación de la temperatura al abrir la puerta de esta y el rango de ventilación a las temperaturas usuales a las que se realizan los ensayos microbiológicos farmacéuticos, según la USP, el cual es de 20°C a 60°C, de acuerdo con ASTM Internacional (2016). Las pruebas se detallan a continuación.

### **Uniformidad de temperatura**

Esta prueba se realiza para confirmar que la temperatura dentro de la incubadora permanece constante en todas las áreas. Se coloca una termocupla en cada una de las ocho esquinas de la incubadora a aproximadamente 5 cm de la pared y otra en el centro de esta, se lleva la incubadora a la temperatura de análisis y se registra la temperatura de las nueve termocuplas por un periodo de no menos de 12 horas. A partir del registro de temperatura, se debe obtener la temperatura máxima y mínima, así como las desviaciones estándar de cada punto de medición durante toda la prueba. La desviación de la temperatura depende del tipo de incubadora o de la especificación del fabricante.

### **Tiempo de recuperación de temperatura de apertura**

Se coloca una termocupla a 2.5 cm del centro geométrico de la cámara, se dispone la temperatura a estudiar y se deja llegar la incubadora a estado estacionario. Posteriormente, se abre la puerta de 30 a 60 segundos para luego cerrar la puerta y medir el tiempo requerido para que la incubadora vuelva a la uniformidad de temperatura a la cual se programó. El tiempo de recuperación de la temperatura es menor a 15 minutos, de acuerdo con Valdes y Hardt (2002, p. 8).

### **Rango de ventilación**

Se sellan los orificios de ventilación, las puertas y todas las aberturas de la incubadora con cinta adhesiva o por otros medios para evitar que el aire pase. Se conecta un medidor de Wh metro con la lectura más pequeña en 0.01 Wh (Watts/hora) en la línea de suministro eléctrico de la incubadora. Se calienta la incubadora a la temperatura máxima nominal y se mide por un periodo de 4 horas la energía eléctrica, se inicia y se detiene la prueba en los puntos correspondientes del ciclo de apagado para posteriormente quitar los sellos colocados inicialmente.

Después de quitar los sellos, se mide el consumo de energía eléctrica de nuevo a la máxima temperatura por 4 horas, se calcula el número de recambios por hora del aire en la cámara de incubación, el cual debe ser máximo 3 y mínimo 1, con la siguiente fórmula:

$$N=3590 (X-Y)VD\Delta T$$

Donde:

N = Número de recambios de aire por hora

X = Consumo medio de energía durante la ventilación obtenido dividiendo el consumo de energía determinado a partir de la lectura del Wh metro por la duración de la prueba en horas

Y = Consumo medio sin ventilación calculado igual que X

V = Volumen de la cámara de ventilación

D = Densidad del aire del ambiente en  $g/cm^3$

$\Delta T$  = Diferencia de la temperatura entre la cámara de incubación y el aire del medio ambiente en  $^{\circ}C$

### **Validación y Calificación de un Autoclave**

Un autoclave es “(...) una cámara de presión utilizada para llevar a cabo procesos industriales que requieren temperatura y presión elevadas diferentes a la presión de aire ambiente. Autoclave se utilizan en la aplicación médica para realizar la esterilización, y en la industria química para curar los recubrimientos, vulcanizar el caucho y para la síntesis hidrotérmica.”, según Gupta y Shukshith (2016, p. 220).

Según las BPM, la calificación de un autoclave debe comprobar que el diseño del equipo y el sistema esté acorde a los requerimientos del usuario; además, se debe certificar que la instalación de esta cumpla con las especificaciones según el proveedor. Valbuena (2015), indica que para IQ se debe instaurar la descripción del equipo, modelo, capacidad de carga, métodos de monitoreo y control, calibración de sensores y el programa de mantenimiento.

La norma ISO 17665 (2006b) fija tres temperaturas y tiempos de letalidad microbiana durante el proceso de esterilización, las cuales son; 15 minutos a  $121^{\circ}C$ , 10 minutos a  $126^{\circ}C$  y 3

minutos a 134 °C; por lo cual, la calificación se debe realizar acorde a ello. Gupta y Shukshith (2016, p. 223) dictan que la prueba de fuga de vacío o hermeticidad, la prueba de Bowie-Dick, uniformidad de distribución de calor y el estudio de penetración de calor son los ensayos a los cuales se debe someter un autoclave. Estas pruebas se definen a continuación de acuerdo con dichos autores.

### **Hermeticidad**

Esta prueba se realiza para verificar la fuga en la cámara de esterilización durante el tiempo de espera de vacío cuando la cámara de esterilización está vacía. Se procede bajo el principio de que la presencia de aire modifica la penetración del vapor lo que conlleva a una esterilización deficiente. El ensayo se realiza midiendo el cambio de vacío en la cámara cuando todas las válvulas se han cerrado y se ha llevado al vacío.

Primero, se debe asegurar que la temperatura de la cámara es estable a temperatura ambiente y el aire comprimido está encendido con alta presión; además, que la lubricación de la empaquetadura sea adecuada y se debe ubicar el interruptor de apagado y encendido.

La prueba inicia observando la presión en el manómetro del esterilizador de vapor y el ciclo. Se permite que la presión caiga de manera que la máquina cierre todas las válvulas conectadas a la cámara y detenga la bomba de vacío y observe el tiempo y la presión (P1). Se debe esperar un período de estabilización de 5 minutos ( $\pm 10$  segundos) y anotar nuevamente la presión (P2), esperar otros 10 minutos ( $\pm 10$  segundos) y anotar la tercera presión (P3). Se vuelve a la presión atmosférica, en el próximo ciclo donde la velocidad de fuga de vacío no debe ser mayor a 0.013 bar / 10 minutos. Esta prueba se realiza durante 3 ciclos consecutivos en el momento de la calificación inicial, puede modificarse comprobando que el método comprueba la hermeticidad del autoclave (p. 223).

### **Bowie-Dick**

La prueba de Bowie-Dick indica que los impulsos de vacío aplicados antes del período de retención de esterilización son suficientes para eliminar el aire atrapado o los gases no condensables para facilitar el evento y la rápida penetración del vapor en todas las partes de la carga para mantener esta condición durante el tiempo de retención de la esterilización.

Se debe colocar el papel de prueba Bowie Dick en el estante inferior del esterilizador justo por encima del punto de drenaje (100 mm sobre el desagüe). El estudio de extracción de aire se realiza en la cámara vacía colocando el papel de prueba de Bowie Dick que consiste en un paquete de papel estándar y una hoja de indicadores. Se inicia el ciclo y después de que el ciclo termine se abre la puerta del lado del área de control y se saca el papel de prueba esterilizado del autoclave.

Se debe comprobar que el indicador de papel para el cambio uniforme del color (amarillo a marrón / negro) después del ciclo. Este proceso se lleva a cabo por tres ciclos de acuerdo con los ciclos de letalidad de esterilización ISO 17665, utilizando un papel indicador nuevo. Ningún cambio, ningún cambio uniforme o un punto de atrapamiento de aire (burbujas) en la hoja de ensayo indica que el aire es inadecuado (pp. 223-224).

### **Uniformidad de temperatura y penetración de calor**

Estas comprobaciones proceden según la norma ISO 17665 (2015b). La prueba se realiza para verificar una distribución de temperatura uniforme dentro del autoclave. Se coloca una termocupla en cada una de las ocho esquinas del autoclave a 5 cm de las paredes y otra en el centro de esta, se registran las temperaturas tres ciclos a temperaturas a las cuales va a trabajar el autoclave. A partir del registro de temperatura, se obtiene la desviación estándar de cada punto y la temperatura máxima y mínima. La desviación de la temperatura no debe ser mayor que  $\pm 2^{\circ}\text{C}$ .

### **Desafío microbiológico**

De acuerdo con la Norma ISO 11134 (2003c), es necesario comprobar la letalidad de la esterilización microbiana, por lo que es ineludible desafiar el autoclave cuantitativamente a la eliminación de microorganismos resistentes. La prueba se realiza colocando un indicador biológico (BI) adyacente a cada lugar de la sonda de temperatura. Se registra la posición y la etiqueta de cada BI y se realizan tres ciclos de esterilización completos. Se utilizan los BI para incubación y pruebas. La prueba se cumple si no existe crecimiento en los BI utilizados (p. 8).

### **Validación y Calificación de un Equipo de Refrigeración**

La OMS (2014f) señala que la calificación se utiliza comúnmente para validar los procesos de fabricación farmacéutica, pero también puede aplicarse a la cadena de suministro farmacéutica en general, a los procesos y equipos de almacenamiento controlados por temperatura, en particular. Para la OMS, el almacenamiento controlado por temperatura cubre cualquier área donde el rango

de temperatura controlada, por ejemplo, es de 2,0 ° C a 8,0 ° C, por lo que este concepto aplica para un equipo de refrigeración.

Se debe completar la IQ, pues garantiza que el área de almacenamiento y todos sus equipos y sistemas asociados estén identificados y sean instalados correctamente. Este paso debe ser completado antes de que se lleven a cabo otras pruebas funcionales u operacionales. Una vez realizada la IQ, el OQ y el PQ se pueden realizar las inspecciones y los ensayos deben elegirse de acuerdo con las características específicas, las necesidades de rendimiento y las condiciones de funcionamiento del área de almacenamiento que se califica.

La calificación de operación y desempeño se llevan a cabo con el área de almacenamiento o equipo completamente operativo, cargado (en caso de la PQ) y permitiendo alcanzar condiciones estabilizadas. Deben llevarse a cabo los siguientes ensayos y verificaciones de recuperación de la temperatura tras una apertura de la puerta, control de temperatura y distribución de temperatura de la siguiente manera.

### **Distribución de temperatura**

Se coloca una termocupla en cada una de las ocho esquinas del equipo de refrigeración a aproximadamente 5 cm de la pared y otra en el centro de este. Se registra la temperatura de las nueve termocuplas por un periodo de no menos de 12 horas. A partir del registro de temperatura, se debe obtener la temperatura máxima y mínima, así como las desviaciones estándar de cada punto de medición durante toda la prueba. La temperatura debe mantener entre 2°C y 8°C.

### **Tiempo de recuperación de temperatura de apertura**

Se coloca una termocupla a 2.5 cm del centro geométrico de la cámara, se dispone la temperatura a estudiar y se deja llegar el refrigerador a estado estacionario, posteriormente se abre la puerta por un minuto para luego cerrarla y medir el tiempo requerido para que el equipo de refrigeración vuelva a la uniformidad de temperatura entre 2°C y 8°C, el cual debe ser menor a 30 minutos.

### **Validación y Calificación de un Contador de Colonias**

Un contador de colonias se utiliza para contar las colonias de crecimiento microbiano en las pruebas de análisis microbiológico. Está diseñado para un conteo rápido y preciso por pulsación

de las colonias de bacterias, hongos y levaduras, de acuerdo con AcequiLabs (2017, p. 1). Este instrumento opera detectando la sombra que generan dichos crecimientos; por ello, la calificación consiste en un método adecuado con el cual se compruebe que se da un recuento real por parte del equipo.

### **CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO**

En este apartado, se describen los elementos esenciales de la metodología investigativa con la cual se realizó el trabajo final de graduación para el entendimiento de las actividades y procesos efectuados durante el desarrollo de este. El método de investigación consta de un conglomerado de secciones relacionadas entre sí. Un elemento relevante es el enfoque; para Ruiz (2011), este es un proceso sistemático, disciplinado y controlado. Otro aspecto es el diseño; pues, este es un plan general que elabora el investigador en donde se desglosan las estrategias adoptadas para generar la información necesaria para el proyecto.

De acuerdo con Cabrero y Richart (2016), en esta investigación, el enfoque es cuantitativo y el diseño es transversal descriptivo respectivamente.

Ruiz (2011), Hernández, Fernández y Baptista (2014), indican que

una vez que seleccionamos el diseño de investigación apropiado y la muestra adecuada de acuerdo con nuestro problema de estudio e hipótesis (si es que se establecieron), la siguiente etapa consiste en recolectar los datos pertinentes sobre los atributos, conceptos o variables de las unidades de muestreo/ análisis o casos (participantes, grupos, fenómenos, procesos, organizaciones, etcétera) (p.198).

Establecido lo anterior se entiende que es necesario definir y caracterizar las variables en las que se basa la investigación según lo planteado en el problema e hipótesis del trabajo con el fin de especificar y explicar el proceso de recolección de datos, el cual se va a ser en orden secuencial de fases.

#### **Enfoque**

El enfoque cuantitativo representa un conjunto de procesos, es probatorio y secuencial. Se presenta en etapas que preceden a la siguiente y no se pueden evitar pasos, el orden de este es estricto, aunque de ser necesario alguna de las fases se puede modificar. La investigación se debe delimitar para realizar objetivos y preguntas; posteriormente, se elabora un marco teórico mediante una revisión de información acerca del tema. De las preguntas que se instauran, se define una hipótesis y se decretan las variables para ejecutar un programa a fin de comprobarlas. Se evalúan las variables y se analizan mediciones utilizando métodos estadísticos para confeccionar conclusiones, según lo expuesto por Hernández, Fernández y Baptista (2014, p. 4).

Para dar entendimiento a los objetivos y preguntas se sigue un orden de procesos sucesivos previamente establecidos para un mejor proceso, de manera que una fase procede al completarse la anterior.

## **Diseño**

Hernández, Fernández y Baptista (2014) establecen que los diseños transversales descriptivos

Tienen como objetivo indagar la incidencia de las modalidades o niveles de una o más variables en una población. El procedimiento consiste en ubicar en una o diversas variables a un grupo de personas u otros seres vivos, objetos, situaciones, contextos, fenómenos, comunidades, etc., y proporcionar su descripción. Son, por tanto, estudios puramente descriptivos y cuando establecen hipótesis, éstas son también descriptivas (de pronóstico de una cifra o valores). (p. 155).

En el proyecto, se van a describir el diseño y características de un laboratorio de microbiología farmacéutica; además, se van a detallar la correcta calificación del sistema HVAC, la clasificación de este, las especificaciones y pruebas por realizar a los equipos pertenecientes al laboratorio para calificarlos.

## **Objetos de Estudio**

El objeto de estudio de esta investigación es la caracterización y calificación del laboratorio de microbiología farmacéutica de INFARMA, en concreto:

- El cumplimiento de la normativa internacional y nacional en la construcción y calificación del laboratorio de microbiología.
- El diseño y acabados del laboratorio de microbiología.
- La calificación del sistema de aire.
- Clasificación de área limpia.
- La calificación de una cámara de flujo laminar.
- La calificación de un contador de colonias.
- La calificación de dos autoclaves.
- La calificación de tres incubadoras.

## Variables

**Tabla 7. Definición de las variables de la investigación**

Variable	Definición Conceptual	Definición Instrumental
<b>Legislación farmacéutica para laboratorios de microbiología</b>	Normas, estatutos e indicaciones para la construcción y operación de laboratorios de microbiología farmacéutica. (Definición para la investigación)	Normas y legislación nacional e internacional para laboratorios de microbiología farmacéutica
<b>Acabados</b>	Diseño y características que debe tener un laboratorio de microbiología para asegurar la integridad de las pruebas que se realicen en este. (RTCA BPM, 2007)	RTCA de Buenas Prácticas de Manufactura y las BP de la OMS para laboratorios de Microbiología Farmacéutica indican las condiciones y características del área de microbiología para control de calidad.
<b>Conteo de partículas no viables</b>	Número de partículas individuales de carácter inorgánico por unidad de volumen de aire. (Instituto de Salud Pública Chile, p. 3)	Contador de partículas que mide la cantidad de partículas en determinado volumen de aire.
<b>Conteo de partículas viables</b>	Número de partículas individuales de carácter orgánico por unidad de volumen de aire. (Instituto de Salud Pública Chile, p. 3)	Determinación mediante el cultivo de muestras de aire tomadas en el área.
<b>Velocidad y volumen de flujo de aire</b>	Velocidad y volumen de aire suministrado al cuarto limpio en m <sup>3</sup> /h. (OPIA, 2015a)	Micromanómetro, mide la velocidad de flujo del aire.
<b>Renovaciones de aire por hora</b>	Cantidad necesaria de recambios de aire por hora en determinada área para mantener las condiciones de clasificación de cuarto limpio. (OPIA, 2015a)	Norma ISO 14644, Salas Blancas y Salas de Ambiente Controlado. Indica las condiciones y características que debe tener un cuarto limpio.
<b>Fuga de contención</b>	Verificación de la ausencia de contaminación cruzada. (ISO 14644)	Norma ISO 14644, Salas Blancas y Salas de Ambiente Controlado. Indica las condiciones y características que debe tener un cuarto limpio.
<b>Recuperación de limpieza</b>	Establecimiento del tiempo que tarda una sala limpia de pasar de un estado de contaminación al estado establecido de limpieza. (ISO 14644)	Norma ISO 14644, Salas Blancas y Salas de Ambiente Controlado. Indica las condiciones y características que debe tener un cuarto limpio.
<b>Visualización de flujo de aire</b>	Demostración de los flujos de aire de las áreas limpias a las sucias, ratificando que no se produzca contaminación cruzada. (ISO 14644)	Norma ISO 14644, Salas Blancas y Salas de Ambiente Controlado. Indica las condiciones y características que debe tener un cuarto limpio.
<b>Presión diferencial del aire</b>	Diferencia de presión especificado en relación con los cuartos adyacentes de determinada área. (OPIA, 2015a)	Micromanómetro, mide la presión del área en donde se encuentre.
<b>Temperatura</b>	Calor o frío relativos de un área. (Garavito, 2008, p. 5)	Termohidrómetro, mide la temperatura y humedad relativa del área en donde esté localizado.
<b>Humedad relativa</b>	Medida de concentración de agua o vapor de agua en un área. (Garavito, 2008, p. 6)	Termohidrómetro, mide la temperatura y humedad relativa del área en donde esté localizado.
<b>Integridad de filtros</b>	Afirmación de que un filtro no produce fugas. (Definición para la investigación)	Fotómetro digital, mide la cantidad de aerosol si se produce una fuga.

<b>Clasificación de área limpia</b>	Clasificación que se da para un área con determinada calidad de aire según el número de partículas. (Propio, para la investigación)	Norma ISO 14644, Salas Blancas y Salas de Ambiente Controlado. Indica las condiciones y características que debe tener un cuarto limpio.
<b>Hermeticidad</b>	Característica de un equipo que está completamente cerrado, que no permite entrar o salir aire. (Propio, para la investigación)	Manómetro, mide la presión dentro de un equipo.
<b>Uniformidad de temperatura</b>	Distribución homogénea de la temperatura en el equipo. (Propio, para la investigación)	Termocuplas, miden la temperatura en el punto en el que se colocan.
<b>Tiempo de recuperación de temperatura</b>	Tiempo que tarda un equipo en volver a la temperatura establecida después de la apertura de la puerta. (Propio, para la investigación)	Termocuplas, miden la temperatura en el punto en el que se colocan. Cronómetro, mide intervalos de tiempo.
<b>Rango de ventilación</b>	Número de recambios de aire que se da en un equipo. (Propio, para la investigación)	Wh metro, cuantifica la energía eléctrica requerida por un equipo.
<b>Conteo de UFC [Unidades Formadoras de Colonias]</b>	Cuantificación del número de UFC en una superficie. (Propio, para la investigación)	Contador de colonias, determina las UFC en una superficie.

**Fuente:** Elaboración propia (2017).

### **Instrumentos**

Los instrumentos utilizados para la calificación son aportados por INFARMA y por OPIA. Estos se detallan según la fase en la cual se requieren, de manera que se facilite la comprensión del proceso de recolección y análisis de resultados.

#### **Fase 1. Caracterización del Laboratorio de Microbiología**

- Guía de Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Control de Calidad.
- Guía de Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Microbiología Farmacéutica.
- Norma ISO 14644, Salas Blancas y Salas de Ambiente Controlado.
- Reglamento Técnico Centroamericano de Buenas Prácticas de Manufactura.

#### **Fase 2. Elaboración de los protocolos de calificación**

- Computadora.
- Norma ISO 17665-1: Esterilización de productos sanitarios, Calor Húmedo. Parte 1: Requisitos para el desarrollo, validación y control rutinario de un proceso de esterilización de dispositivos médicos.

- ASTM E 1292: Especificación Estándar para Incubadoras de Convección por Gravedad y Ventilación Forzada.
- OMS, Calificación de Áreas de Almacenamiento de Temperatura Controlada.
- OPIA, Reporte Certificado de Pruebas de Cuartos de Ambiente Controlado.
- OPIA, Reporte Certificado de Pruebas de Cuartos de Desempeño en Cabinas de Flujo Laminar.
- Manual de uso de los equipos.

### **Fase 3. Calificación del sistema HVAC y clasificación de área limpia**

- Norma ISO 14644, Salas Blancas y Salas de Ambiente Controlado.
- Micromanómetros digitales.
- Contador de partículas.
- Fotómetro digital.

### **Fase 4. Calificación de los equipos**

- Fotómetro digital.
- Multímetro
- Termocuplas.
- Cronómetro.
- Manómetro calibrado.
- Marcador.

### **Proceso de Recolección y Análisis de Resultados**

La recolección y análisis de resultados se realiza en la planta de manufactura de INFARMA. En concreto, el diseño del laboratorio y la elaboración de los protocolos se realizan en el área de validación. La calificación del sistema HVAC, la clasificación de cuarto limpio y la calificación de los equipos se llevan a cabo en el laboratorio de microbiología para análisis de medicamentos de dicha empresa.

Este proceso se divide en fases secuenciales, lo cual le confiere un orden lógico a la metodología utilizada en la investigación e implica que una fase de la recolección y análisis de datos deba culminar para proseguir con la siguiente.

## **Fase 1. Caracterización del Laboratorio de Microbiología**

Con ayuda de la normativa internacional y nacional, se caracteriza el laboratorio de microbiología y se verifica el cumplimiento de los estatutos pertinentes para un laboratorio de esta naturaleza. Para dicha caracterización, este se analiza desde las siguientes perspectivas:

- Buenas Prácticas de Manufactura
- Idoneidad del diseño espacial
- Adecuado diseño del sistema HVAC.
- Diseño de acabados como la iluminación, puertas, paredes y otros componentes que puedan interferir en la calidad de los procesos microbiológicos.

## **Fase 2. Elaboración de los protocolos de calificación**

Los protocolos DQ, IQ, OQ y PQ se confeccionan de acuerdo con los estándares de validación internacionales y nacionales. Esto conlleva a que dichos protocolos cuenten con título, índice, objetivos, alcances, responsables, definiciones, descripción del equipo por calificar, equipos, materiales y documentos necesarios para llevar a cabo la validación, procedimientos de las pruebas de calificación, criterios de aceptación, referencias y anexos.

La empresa OPIA se encarga de elaborar los protocolos para la calificación del sistema de aire y de la cámara de flujo laminar. Esto debido a que es un servicio que brindan extra a la construcción del área y porque INFARMA no cuenta con los equipos necesarios para dichas calificaciones ya que estos son de alta tecnología y de difícil mantenimiento.

### **Elaboración del Protocolo de calificación de las incubadoras.**

Todo equipo debe poseer un diseño adecuado para el uso al que se le va a dar para posteriormente ser instalado según las recomendaciones del proveedor. En la sección del DQ e IQ, se abarcan los elementos esenciales para asegurar el correcto diseño e instalación. En una incubadora, un punto crítico es la homogeneidad de la temperatura en toda la cámara por lo que las pruebas incluidas en los OQ y PQ se relacionan con la distribución de la temperatura y la capacidad de la incubadora en regresar a la temperatura establecida cuando la puerta de esta se abre. Dichas pruebas se realizan según la Norma ISO 17665-1: Esterilización de productos sanitarios, Calor Húmedo. Parte 1: Requisitos para el desarrollo, validación y control rutinario de un proceso de

esterilización de dispositivos médicos y ASTM E 1292: Especificación estándar para incubadoras de convección por gravedad y ventilación forzada.

### **Elaboración del protocolo de calificación de los autoclaves.**

Estos protocolos se construyen según la Norma ISO 17665-1: Esterilización de productos sanitarios, Calor Húmedo. Parte 1: Requisitos para el desarrollo, validación y control rutinario de un proceso de esterilización de dispositivos médicos; además, se incluye la validación de una autoclave según Gupta, y Shukshit (2016), la Norma ISO 11134: Esterilización de productos para la salud en cuanto al requerimientos para la validación y el control de rutina en el proceso de esterilización industrial por calor húmedo, así como lo estipulado en el Manual de Microbiología Aplicada de Cerra et al (2013). Estas referencias indican lo importante de la distribución uniforme de la temperatura, así como la hermeticidad del autoclave y la afirmación de que al realizar ciclos de esterilización se acabe con los microorganismos. Se estudian los parámetros de diseño e instalación de modo que se ratifique que son los idóneos para el laboratorio y procesos a realizar en la instalación.

### **Elaboración del Protocolo de calificación del refrigerador.**

Un refrigerador clasifica como un área de almacenamiento a temperatura controlada. La OMS posee una Guía para la Calificación de Áreas de Almacenamiento de Temperatura Controlada, en donde se indican las pruebas necesarias y concernientes a este equipo. Se examina la uniformidad de temperatura y la recuperación del tiempo al abrir la puerta del refrigerador. Las características del refrigerador deben cumplir con un correcto diseño e instalación, por lo cual se realizan las pruebas pertinentes para asegurar dichas condiciones.

### **Elaboración del Protocolo de calificación del contador de colonias.**

La calificación del contador de colonias se realiza tomando en cuenta la operación del mismo, este trabajo detectando las sombras que generan las colonias en las placas o agares, por ello se realizan pruebas para confirmar que la detección de la sombra sea la correcta, al igual que observar que el diseño del contador de colonias sea apropiado.

### **Fase 3. Obtención de las pruebas realizadas por OPIA**

Se realizan las pruebas establecidas en los protocolos para la calificación del sistema HVAC con los siguientes instrumentos:

- Micromanómetros digitales: Se mide la velocidad de flujo y el diferencial de presiones.
- Contador de partículas: Se cuantifica el número de partículas en el área.
- Fotómetro digital: Se analiza si existe una fuga.

Al determinar el número de partículas en el área, se puede realizar la clasificación de área blanca según la Norma ISO 14644: Salas Blancas y Salas de Ambiente Controlado.

### **Fase 4. Calificación de los equipos**

Se realizan las pruebas establecidas en los protocolos para la calificación del sistema HVAC con los siguientes instrumentos:

- Fotómetro digital: Se analiza la integridad de los filtros HEPA.
- Termocuplas: Se mide la distribución de la temperatura en los equipos.
- Data Logger: Registra los datos de temperatura de las pruebas de distribución de temperatura.
- Cronómetro: Se utiliza para medir los tiempos necesarios durante las pruebas.
- Manómetro calibrado: Se emplea para medir la presión dentro de los equipos en las pruebas.
- Marcador: En la calificación del contador de colonias, se requiere para hacer marcas en placas de Petri al verificar que él cuenta colonias cumple con los requisitos de calificación.

## CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para efectos de la presentación de este capítulo, el análisis de resultados obtenidos en la caracterización y calificación del laboratorio de microbiología de INFARMA se realiza a través de la exposición y estudio de cada uno de los objetivos específicos, las interrogantes que dieron origen a estos y las variables sobre las cuales se rige la investigación, así como de la fundamentación conclusiva de cada objetivo.

En esta sección, se pretende dar a conocer el procedimiento analítico al cual se someten los resultados de la investigación una vez realizada la recolección y registro de estos. Los datos recopilados para los objetivos uno y dos, en su mayoría, son de naturaleza descriptiva y comparativa, los cuales se basan en las Guía de Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Microbiología Farmacéutica (2013b) y el Reglamento Técnico de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica (2007b).

Con respecto a los resultados del objetivo tres y un apartado de los resultados del objetivo dos, estos se registran de manera experimental en los protocolos e informes de calificación correspondiente a cada equipo o sistema. De la documentación mencionada, se toman los resultados pertinentes en los que se fundamenta el objetivo respectivo para demostrar o no la conclusión satisfactoria de este.

De acuerdo con Carrión (2003),

Una vez que se ha realizado la recopilación y registro de datos, estos deben someterse a un proceso de análisis o examen crítico que permita precisar las causas que llevaron a tomar la decisión de emprender el estudio y ponderar las posibles alternativas de acción para su efectiva atención. (p. 49).

Por ello, la finalidad del análisis es fijar los fundamentos para el desarrollo de un tratamiento e interpretación adecuada de los resultados obtenidos durante el proyecto de investigación. Esto con el fin de ofrecer el entendimiento de estos, así como para introducir las medidas de mejoramiento en las condiciones adecuadas.

## **Objetivo Específico N°. 1. Describir las Pautas que Deben Incluirse para la Caracterización y Calificación del Laboratorio de Microbiología Farmacéutica de INFARMA**

Para responder a este objetivo, se utilizan elementos conceptuales sustraídos de la normativa y la legislación revisada. Con el fin de lograr la comprensión sobre cuáles son las pautas que deben incluirse para la caracterización y calificación de un laboratorio de microbiología farmacéutica se establece, para este fin, que la caracterización reúne las especificaciones físicas como los materiales de construcción, acabados y accesorios que debe poseer el laboratorio para cumplir con las normas. La calificación implica las pruebas y requerimientos a los que se somete el área, los sistemas y los equipos involucrados para evaluar el adecuado diseño, instalación, operación y desempeño.

La caracterización se basa en las especificaciones estructurales del área de microbiología, así como en los accesorios y demás componentes que se estipulan en la legislación nacional e internacional para ratificar la calidad de las pruebas microbiológicas realizadas en el laboratorio.

Específicamente, las pautas por seguir para la caracterización del mencionado laboratorio se toman de la *Guía Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Microbiología Farmacéutica* (2013b) y el *Reglamento Técnico de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica* (2007b). Estos se describen a continuación en la tabla 8.

**Tabla 8. Caracterización de un Laboratorio de Microbiología Farmacéutica**

<b>Determinante</b>	<b>Descripción / Criterio</b>
<b>Techos</b>	Los techos deben ser lisos de fácil limpieza y desinfección, minimizando el riesgo de contaminación, es decir, el acabado debe ser sanitario.
<b>Paredes</b>	Las paredes deben ser lisas de fácil limpieza y desinfección, minimizando el riesgo de contaminación, es decir, el acabado debe ser sanitario.
<b>Pisos</b>	Los pisos deben ser lisos de fácil limpieza y desinfección, minimizando el riesgo de contaminación, es decir, el acabado debe ser sanitario.
<b>Puertas</b>	Acabado sanitario
<b>Ventanas</b>	Las ventanas deben ser lisas, al ras de la pared de fácil limpieza y desinfección, minimizando el riesgo de contaminación, es decir, el acabado debe ser sanitario.
<b>Iluminación</b>	Las lámparas deben ser de difusor liso de fácil limpieza y desinfección, minimizando el riesgo de contaminación, es decir, el acabado debe ser sanitario. Los niveles de iluminación deben ser los necesarios de acuerdo con el lugar, la potencia y color deben ser los adecuados para el personal.

<b>Dimensiones</b>	El laboratorio debe ser diseñado de manera que se adapte a las operaciones llevadas a cabo en él, de manera que el diseño permita la protección de equipos e instrumentos del efecto de vibraciones, interferencias eléctricas, humedad y temperatura. En este, debe existir el espacio suficiente para todas las actividades de manera que se eviten confusiones y contaminación. Además, debe tener el espacio adecuado para almacenar muestras, microorganismos, medios, ensayos y registros.																		
<b>Esclusas</b>	El laboratorio debe poseer un vestidor exclusivo con filtros HEPA o manejo de diferenciales de presión.																		
<b>Servicios</b>	El suministro de aire del laboratorio debe estar separado del resto, debe contar con unidades de manejo de aire separadas.																		
<b>Condiciones Ambientales</b>	Las condiciones ambientales deben definirse y adecuarse para mantener las zonas, un rango normal de humedad relativa según ISO es de 30-65%.																		
<b>Mobiliario fijo</b>	El mobiliario debe ser suficiente y el indicado para las operaciones que se realizan en el laboratorio, incluyendo una mesa de trabajo lisa construida preferiblemente con acero inoxidable u otro material que garantice la no contaminación.																		
<b>Control y monitoreo ambiental</b>	El laboratorio debe poseer los utensilios necesarios para monitorear las condiciones ambientales del laboratorio, en específico debe haber accesorios de control de flujo de aire, temperatura, humedad y diferenciales de presión.																		
<b>Maquinaria y equipos</b>	Existe el equipo pertinente para las actividades que se realizan en el laboratorio. Deben poseer un diseño que permita una fácil limpieza. Los materiales con lo que se construyen no deben desprender partículas. Estos deben ser exclusivos para la operación en el laboratorio de microbiología y no deberían moverse de este.																		
<b>Requerimientos eléctricos</b>	Suministros eléctricos pertinentes para las necesidades del laboratorio.																		
<b>Actividades</b>	El laboratorio de microbiología está separado de las otras áreas y las operaciones del laboratorio como la preparación de muestras, la preparación de medios de cultivo, equipos, recuento de microorganismos, deben estar segregadas en espacios diferentes o al menos por tiempos, con la finalidad de minimizar el riesgo de contaminación y los resultados falsos positivos o falsos negativos.																		
<b>Calidad de aire por zona de operación</b>	La calidad del aire por zona de operación debe corresponder a citada en la tabla 3. <table border="1" data-bbox="430 1186 966 1528"> <thead> <tr> <th>Zona</th> <th>Calidad de Aire Propuesta</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Recibo de Muestra</b></td> <td>Sin Clasificación</td> </tr> <tr> <td><b>Preparación de Medios</b></td> <td>Grado D / ISO 8</td> </tr> <tr> <td><b>Carga de Autoclave</b></td> <td>Grado D / ISO 8</td> </tr> <tr> <td><b>Descarga de Autoclave</b></td> <td>Grado B / ISO 5</td> </tr> <tr> <td><b>Pruebas de Esterilidad</b></td> <td>Grado A / ISO 5</td> </tr> <tr> <td><b>Incubadora</b></td> <td>Grado D / ISO 8</td> </tr> <tr> <td><b>Recuento</b></td> <td>Grado D / ISO 8</td> </tr> <tr> <td><b>Descontaminación</b></td> <td>Grado D / ISO 8</td> </tr> </tbody> </table>	Zona	Calidad de Aire Propuesta	<b>Recibo de Muestra</b>	Sin Clasificación	<b>Preparación de Medios</b>	Grado D / ISO 8	<b>Carga de Autoclave</b>	Grado D / ISO 8	<b>Descarga de Autoclave</b>	Grado B / ISO 5	<b>Pruebas de Esterilidad</b>	Grado A / ISO 5	<b>Incubadora</b>	Grado D / ISO 8	<b>Recuento</b>	Grado D / ISO 8	<b>Descontaminación</b>	Grado D / ISO 8
Zona	Calidad de Aire Propuesta																		
<b>Recibo de Muestra</b>	Sin Clasificación																		
<b>Preparación de Medios</b>	Grado D / ISO 8																		
<b>Carga de Autoclave</b>	Grado D / ISO 8																		
<b>Descarga de Autoclave</b>	Grado B / ISO 5																		
<b>Pruebas de Esterilidad</b>	Grado A / ISO 5																		
<b>Incubadora</b>	Grado D / ISO 8																		
<b>Recuento</b>	Grado D / ISO 8																		
<b>Descontaminación</b>	Grado D / ISO 8																		

**Fuente:** Elaboración propia basada en la *Guía Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Microbiología Farmacéutica* (2013b) y el *Reglamento Técnico de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica* (2007b).

La calificación del laboratorio de microbiología se divide en la calificación del sistema de aire junto con la clasificación del área y la calificación de los equipos. Estas determinaciones se

realizan según las pruebas para corroborar la idoneidad de operación y desempeño, así como de la correcta instalación e idoneidad del diseño.

De manera específica, en la tabla adjunta, se detalla el modelo de calificación cuando se trata de un laboratorio de microbiología farmacéutica. Los criterios para la calificación del sistema HVAC se basan fundamentalmente en la Norma ISO 14644: Salas Blancas y Salas de Ambiente Controlado del 2015 y según lo indicado por OPIA (2015). Si el criterio no se fundamenta bajo dicha legislación, se indica en la tabla. En relación con la referencia de los criterios para los equipos, esto se expone en la tabla siguiente.

**Tabla 9. Calificación del sistema HVAC y los equipos de un Laboratorio de Microbiología Farmacéutica**

Determinante	Descripción	Criterio			
<b>SISTEMA HVAC</b>					
<b>Conteo de partículas aerotransportadas no viables (ISO, 2015a)</b>	Cuantificación del número de partículas individuales de carácter inorgánico por unidad de volumen de aire, la cual se determina para una clasificación específica de cuarto limpio.	<b>0,5 µm</b>	<b>1 µm</b>	<b>5 µm</b>	
• ISO 5		3520	832	29	
• ISO 8		3520000	832000	29300	
<b>Conteo de partículas aerotransportadas viables (MERCK, 2016)</b>	Cuantificación del número de partículas individuales de carácter orgánico por unidad de volumen de aire, la cual se determina para una clasificación específica de cuarto limpio.	<b>Muestra de Aire Activo</b>	<b>Placa de Fijación</b>	<b>Placa de Contacto</b>	<b>Guantes o Prendas</b>
• ISO 5		< 1%	< 1%	< 1%	< 1%
• ISO 8		< 10%	< 10%	< 10%	< 10%
<b>Clasificación de área limpia (ISO, 2015a)</b>	Categoría que se le asigna a una zona limpia dependiendo de la cuantificación de las partículas no viables y viables que posee en determinado volumen de área.	ISO 5 o ISO 8 según el área del laboratorio.			
<b>Fuga de contención (ISO, 2015a)</b>	Verificación de la ausencia de contaminación cruzada.	Se verifica la ausencia de probabilidad de contaminación cruzada.			
<b>Recuperación de limpieza (ISO, 2015a)</b>	Establecimiento del tiempo que tarda una sala limpia de pasar de un estado de contaminación indeseable al estado de limpieza establecido según la clasificación o especificación.	Se establece el tiempo en el que la sala pasa de estado de contaminación a especie de limpieza. Un rango aceptable es de 15 – 20 minutos.			
<b>Visualización de flujo de aire (ISO, 2015a)</b>	Demostración de los flujos de aire de las áreas limpias a las sucias,	Se demuestra que los flujos de aire de las áreas limpias a las sucias no representen un peligro de contaminación cruzada.			

	ratificando que no se produzca contaminación cruzada.				
<b>Velocidad y volumen de flujo de aire (ISO, 2015a)</b>	Velocidad a la que fluye el aire en una zona, determinada por la clasificación requerida de cuarto limpio definiéndose la velocidad en m/s a la que fluye el aire y la cantidad de recambios pertinentes para obtener la calidad de aire deseado.	Se calcula utilizando la fórmula, $T_R = \frac{F_T}{V_T}$ , para una zona ISO 5 debería ser de 0,2 a 0,5 m/s y en una zona ISO 8 la velocidad debe ser la necesaria para mantener la clasificación. Los recambios para ISO 5 van de 20 – 50 y para ISO 8 deberían ser entre 10 a 20.			
<b>Presión diferencial de aire (ISO, 2015a)</b>	Diferencia de presión especificado en relación con los cuartos adyacentes que permite evitar la contaminación de un cuarto a otro.	Se mantiene el diferencial de presión especificado en relación con los cuartos adyacentes, el cual debe ir de 5 a 20 Pa.			
<b>Temperatura (ISO, 2015a)</b>	Calor o frío relativos de una zona controlada para mantener las condiciones ambientales definidas.	Se mantiene en el rango especificado para mantener las condiciones ambientales establecidas. Un rango ideal es de 18 – 25 °C.			
<b>Humedad relativa (ISO, 2015a)</b>	Medida de concentración de agua o vapor de agua en un área que se controla para mantener las condiciones ambientales definidas.	Se mantiene en el rango especificado para mantener las condiciones ambientales establecidas. Un rango ideal es de 30 – 65 %.			
<b>Prueba de integridad de filtros (OPIA, 2015)</b>	Prueba que asegura que los filtros no producen fugas que comprometan la calidad del aire.	Máximo de 0.01% de la concentración medida con el aerosol.			
<b>CÁMARA DE FLUJO LAMINAR</b>					
<b>Velocidad y volumen de flujo de aire (ISO, 2015a)</b>	Velocidad a la que fluye el aire en una zona, determinada por la clasificación requerida de cuarto limpio definiéndose la velocidad en m/s a la que fluye el aire y la cantidad de recambios pertinentes para obtener la calidad de aire deseado.	$T_R = \frac{F_T}{V_T}$			
<b>Conteo de partículas aerotransportadas no viables (ISO, 2015a)</b>	Cuantificación de las partículas inertes que se encuentran en la zona de estudio, la cual se determina para una clasificación específica de cuarto limpio.	<b>0,5 µm</b>	<b>1 µm</b>	<b>5 µm</b>	
• ISO 5		3520	832	29	
<b>Conteo de partículas aerotransportadas viables (MERCK, 2016)</b>	Cuantificación del número de partículas individuales de carácter orgánico por unidad de volumen de aire, la cual se determina para una clasificación específica de cuarto limpio.	<b>Muestra de Aire Activo</b>	<b>Placa de Fijación</b>	<b>Placa de Contacto</b>	<b>Guantes o Prendas</b>
• ISO 5		< 1%	< 1%	< 1%	< 1%
<b>Prueba de integridad de filtros (OPIA, 2015)</b>	Prueba que asegura que los filtros no producen fugas que comprometan la calidad del aire.	Máximo de 0.01% de la concentración medida con el aerosol.			

<b>INCUBADORA</b>		
<b>Uniformidad de temperatura (ASTM Internacional, 2016)</b>	Distribución homogénea de la temperatura en un equipo, indicativo de que la temperatura se mantiene uniforme en todas las zonas del equipo.	La desviación estándar debe ser menor a 2 °C.
<b>Tiempo de recuperación de temperatura de apertura (ASTM Internacional, 2016)</b>	Tiempo que tarda un equipo en volver a la temperatura establecida después de la apertura de la puerta.	Recuperación en menos de 15 minutos.
<b>Rango de ventilación (ASTM Internacional, 2016)</b>	Número de recambios de aire que se da en un equipo, los cuales ayudan a mantener la temperatura uniforme.	Se calcula con la fórmula, $N=3590 (X-Y)VD\Delta T$ , y deberían ser de 1-3 recambios.
<b>AUTOCLAVE</b>		
<b>Hermeticidad (Gupta y Shukshit, 2016)</b>	Característica de un equipo que está completamente cerrado, que no permite entrar o salir aire.	La velocidad de fuga de vacío no debe ser mayor a 0.013 bar / 10 minutos.
<b>Bowie-Dick (Gupta y Shukshit, 2016)</b>	Prueba mediante la cual se comprueba la capacidad de esterilización utilizando un indicador químico.	Ningún cambio, ningún cambio uniforme o un punto de atrapamiento de aire (burbujas) en la hoja de ensayo indica que el aire es inadecuado.
<b>Uniformidad de temperatura (Gupta y Shukshit, 2016)</b>	Distribución homogénea de la temperatura en un equipo, indicativo de que la temperatura se mantiene uniforme en todas las zonas del equipo.	La temperatura en cada punto no puede fluctuar en $\pm 1^\circ\text{C}$ y la temperatura de la totalidad de los puntos no puede fluctuar entre sí en $\pm 2^\circ\text{C}$ .
<b>Desafío microbiológico (Gupta y Shukshit, 2016)</b>	Prueba mediante la cual se comprueba la capacidad de esterilización mediante un indicador biológico.	No existe crecimiento en los BI utilizados.
<b>REFRIGERADOR</b>		
<b>Distribución de temperatura (OMS, 2014f)</b>	Distribución homogénea de la temperatura en un equipo, indicativo de que la temperatura se mantiene uniforme en todas las zonas del equipo.	La temperatura debe mantenerse entre 2°C y 8°C.
<b>Tiempo de recuperación de temperatura de apertura (OMS, 2014f)</b>	Tiempo que tarda un equipo en volver a la temperatura establecida después de la apertura de la puerta.	Recuperación en menos de 30 minutos.
<b>CONTADOR DE COLONIAS</b>		
<b>Recuento microbiano (Método INFARMA)</b>	Cuantificación del número de UFC en una superficie.	Se da el recuento real del número de colonias.

**Fuente:** Elaboración propia basada en documentos oficiales (2017).

Al cumplir las anteriores pautas descritas, según lo determinado por entes normativos en cuanto a la industria farmacéutica, se ratifica que las pruebas y ensayos realizados en el laboratorio de microbiología son de confiabilidad, además de afirmar que los equipos operan según las

especificaciones del proveedor y de una manera adecuada. Cabe destacar que algunos de los criterios mencionados pueden o no ser críticos para las actividades por realizar en el laboratorio; de ahí que el desacato de alguno de los mencionados podría no ser relevante y no perjudicar la calidad de las pruebas y ensayos. Para ello, se debe realizar un estudio del criterio no acatado y justificar el no cumplimiento de este, así como comprobar que no afecta las operaciones que se ejecutan en el área de microbiología.

## **Objetivo Específico N°. 2. Medir el Cumplimiento de los Criterios para la Caracterización y Calificación del Área del Laboratorio de Microbiología de INFARMA**

Para medir el cumplimiento de los criterios para la caracterización y calificación del área del laboratorio de microbiología farmacéutica de INFARMA, se realiza una descripción detallada del mismo, incluyendo los aspectos citados en las tablas 9 y 10, de manera que se muestren las características de cada variable. Por otra parte, se muestran los datos de la calificación del sistema HVAC, por lo tanto, la clasificación de cuarto limpio. De esta forma, se mide el cumplimiento de los criterios mencionados.

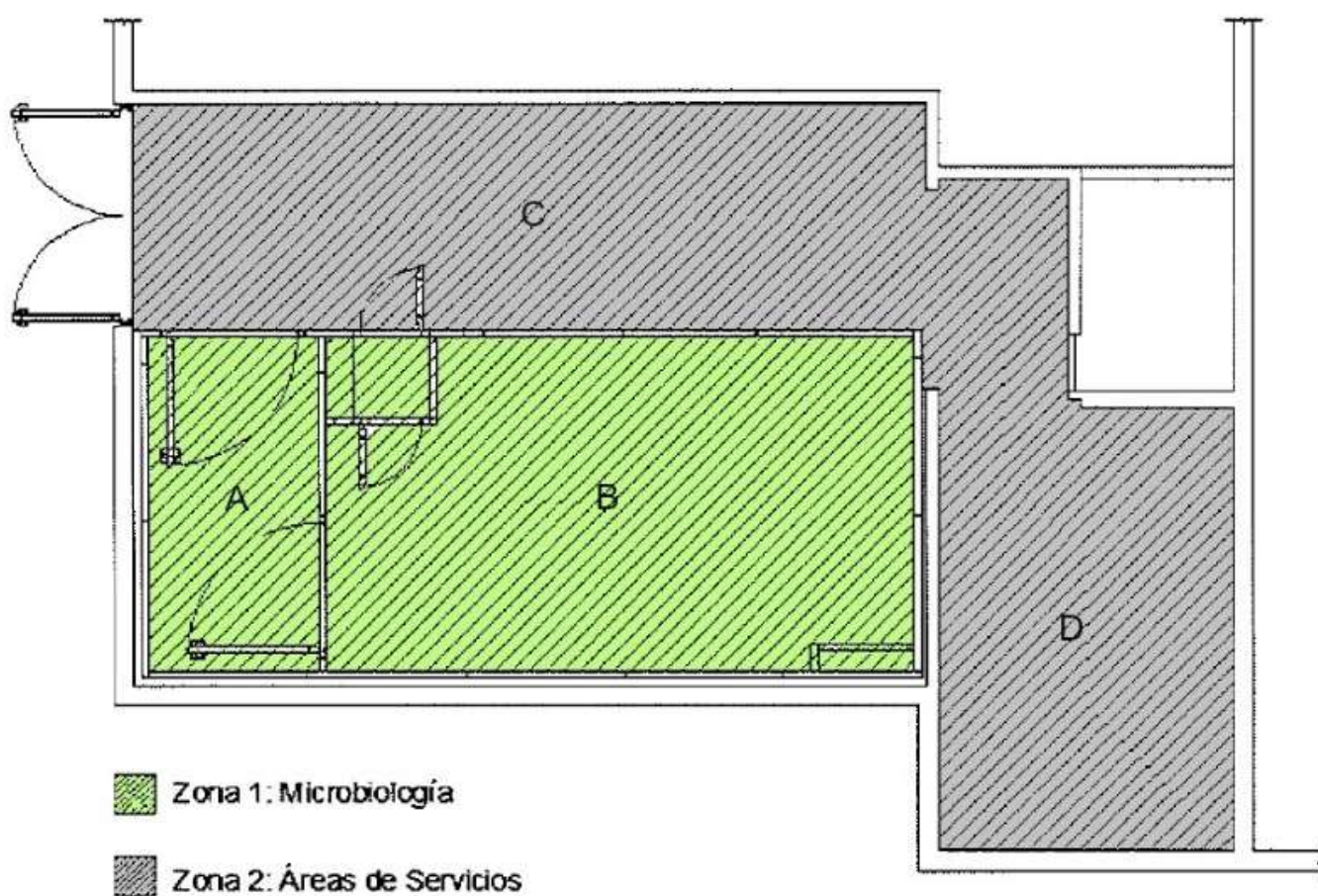
El laboratorio de microbiología fue construido con un presupuesto aproximado a los 60,000 dólares por Setefa, empresa especializada en construcción de zonas blancas; razón por la cual la descripción se realiza según la documentación entregada por la empresa. De acuerdo con Setefa (2017), el área de microbiología, el lavado y el pasillo, los cuales son los sectores de servicio del laboratorio mencionado, están diseñados de acuerdo con los requerimientos de INFARMA, según las Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica vigentes en Costa Rica, así como con las normas internacionales aplicadas, entre las cuales están: los informes 32 y 45, Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, de la OMS y la Norma ISO 14644: Salas Blancas y Salas de Ambiente Controlado.

El laboratorio de microbiología está compuesto por dos zonas: los sectores de microbiología y las zonas de servicios. Las áreas de microbiología (esclusa de personal y microbiología) están diseñadas como cuartos limpios Clase ISO 8 utilizando para el diseño panelería sanitaria, control automatizado de las condiciones ambientales (presión, temperatura y humedad relativa), así como la garantía de la clasificación ambiental de acuerdo con las partículas

de aire presentes en el ambiente (filtración) y el nivel microbiológico apto para este tipo de instalaciones. De igual forma, el diseño involucra todos los servicios necesarios para las áreas.

Como descripción general, las zonas de servicios están diseñadas como sectores controlados sin clasificación, con un control de las condiciones ambientales a través de los equipos, así como la filtración del aire de las zonas para lograr un control ambiental. Asimismo, el diseño involucra los servicios necesarios para las mismas. En la figura 2, se ilustra la distribución de arquitectura de las dos zonas.

**Figura 2. Distribución arquitectónica del Laboratorio de Microbiología**



**Fuente:** Setefa (2017).

La Zona 1 corresponde al sector de microbiología (B) como tal y la esclusa de persona (A) con un área de construcción de 14 m<sup>2</sup> aproximadamente. Están diseñadas en su totalidad con panelería sanitaria con acabados y superficies lisas en toda la instalación. La Zona 2 ilustra los sectores de servicios, pasillo (C) y lavado (D); cuenta con un área total de construcción de 18 m<sup>2</sup> aproximadamente y las habitaciones están diseñadas en su totalidad en construcción mampostería con acabados y superficies lisas en toda la instalación.

Las instalaciones del laboratorio de microbiología como las zonas de pasillo, lavado, esclusa y el área principal de microbiología, las cuales son ambientes Clase ISO 8, poseen las características relacionadas a arquitectura, acabado de salas limpias, sistema de aire acondicionado, instalaciones eléctricas, instalaciones sanitarias y los servicios necesarios para el funcionamiento de zonas con dicha clasificación como lo indica ISO (2015a). Las dimensiones del mencionado se indican en la tabla 10.

**Tabla 10. Dimensiones del Laboratorio de Microbiología de INFARMA**

Zona	Ambientes		Área (m <sup>2</sup> )	Altura (m)
	Letra	Descripción		
1	A	Esclusa de Personal	3,03	2,45
	B	Microbiología	10,45	2,45
2	C	Pasillo	11,22	2,50
	D	Lavado	6,88	2,50

**Fuente:** Elaboración propia basada en Setefa (2017).

Los cuartos limpios Clase ISO 8 y algunas áreas controladas de servicio se diseñan y construyen de acuerdo con la interpretación actual de los requerimientos aplicables establecidos en la normativa ISO 14644, como es el caso de la zona de microbiología de INFARMA. En esta, se considera la panelería para cuartos limpios para construcción de paredes y techos, tipo de luminarias, material y acabados de piso, condiciones ambientales (temperatura, humedad relativa, clasificación ambiental, prevención de la contaminación cruzada, propiedades antisépticas y características de la infraestructura, seguridad y condiciones confortables para los usuarios y protección ambiental), conexiones eléctricas (tomas, alarmas, iluminación), conceptos higiénicos, condiciones de seguridad industrial y servicios de los sectores.

La clasificación de los sectores se da según el grado de exposición a la contaminación y al tipo de proceso que se ejerce en estas. Se debe evitar la exposición a la contaminación, por ello, para la construcción del laboratorio se utiliza panelería para cuartos limpios Clase ISO 8, con cerramiento de áreas, puertas y accesorios con las siguientes características:

- El sellado de las juntas entre paneles es a base de silicón en todas las uniones.
- Curvas sanitarias.
- Apoyo de los paneles sobre perfiles previamente posicionados en el piso nivelado y con sello de silicón estructural.
- Fijación de los paneles de cielo raso.
- La utilización de puertas simples (una sola hoja) y dobles (dos hojas), de acuerdo con la arquitectura planteada.
- Ventanas de doble vidrio para salas limpias.
- Luminarias con luces fluorescentes.
- Sistema de *interlock* o enclavamiento de puertas.

En la tabla 11, de acuerdo con Setefa (2017), se especifican detalladamente las características de los materiales de construcción y de los acabados finales del laboratorio de microbiología de INFARMA.

**Tabla 11. Materiales de construcción del Laboratorio de Microbiología de INFARMA**

Material	Características	Acabados
<b>Techos</b>	Estructura metálica de perfiles de aluminio anclados a placa mediante tornillos, resistente para soportar techos de panelería sanitaria (50 mm espesor) color blanco con una sola cara pintada y la otra natural galvanizada, el interior de los paneles es de poliuretano inyectado. La separación entre caras es de 10 mm de espesor rellenas con silicón blanco antihongos.	Paneles pintados electrostáticamente color blanco mate por una sola cara, con juntas tipo <i>click</i> . La unión se rellena de silicón color blanco. Superficie lisa.
<b>Paredes</b>	Paredes perimetrales de panelería sanitaria (50 mm espesor) color blanco, con ambas caras pintadas e interior de poliuretano inyectado. Anclado con estructura metálica de canal tipo "U" en piso y pared, separación rellenas con silicón color blanco anti hongos.	Paneles pintados electrostáticamente color blanco mate por ambas caras, con juntas tipo <i>click</i> . La unión se rellena de silicón blanco. Superficie lisa.
<b>Piso</b>	Piso con cobertura de vinil (gris medio) con juntas invisibles. Completamente autonivelado. Curvas sanitarias entre piso y paredes.	Acabado liso autonivelado de aproximadamente 4 mm de espesor, dejando una superficie uniforme y tersa libre de juntas.

<b>Puertas</b>	Puertas de una hoja, en aluminio pintado color, con visores a media ubicación. Bisagra hidráulica para mejor operación y refuerzo metálico para soportar peso, separación entre juntas de 2 a 5 m.	Acabado sanitario con pintura, manillas y pomos lisos en aluminio mate natural. Las juntas se rellenan con silicón color blanco.
<b>Ventanas</b>	De marco metálico de aluminio pintado de color blanco de doble vidrio reforzado de 3 mm de espesor sellados al vacío para evitar la condensación.	Acabado sanitario con cristal reforzado.
<b>General</b>	Curvas sanitarias entre juntas de 5 mm de radio construidas con pasta de resina y poliuretano prefabricadas. Paredes y techos lisos, lámparas sanitarias, puertas y ventanas de fácil limpieza.	
<b>Luminarias</b>	Luminaria fluorescente para empotrar en el cielo raso, termo aislante, con manutención superior, equipada con cuerpo, moldura, soporte de soquetes en policarbonato con reactor y traba de seguridad con contactos de bronce.	Pintura por proceso electrostático a base de tinta a polvo poliéster en color blanco RAL 9003.
<b>Otros</b>	Las conexiones eléctricas son de empotrar en la pared, con tapas sin esquinas y rebordes para evitar la acumulación de polvos; los tornillos y métodos de sujeción son ocultos. Las instalaciones sanitarias se encuentran empotradas en la doble pared de las áreas técnicas de servicios, con puntos de salidas de tomas negras y blancas en acero inoxidable.	

**Fuente:** Elaboración propia basada en Setefa (2017).

Con el fin de obtener una caracterización a fondo, los materiales citados en la tabla 12, se describen a fondo de acuerdo con la documentación entregada por Setefa (2017) y se pueden observar en la figura 3. En cuanto a las paredes divisorias y techos, estas son paneles de molde discontinuo y automático, que tienen 1.149 mm de ancho y están constituidos por dos revestimientos metálicos interconectados por un núcleo aislante de espuma rígida de poliuretano con retardación a llama, lo cual conlleva a que posean un coeficiente de conductividad térmica de 0.021 Kcal/m,h,°C. El núcleo de espuma rígida de poliuretano tiene una masa específica aparente moldada en forma de perfiles con enclavado tipo macho/hembra, este enclavado proporciona un mejor rendimiento térmico y un óptimo efecto de enclavamiento y vida en el montaje de los paneles.

El revestimiento de ambas caras es de zinc y son prepintadas de color blanco, con 0.65 mm de espesor nominal, galvanizadas por inmersión a caliente. Tienen como acabamiento externo epóxido de 5 micras más poliéster de 20 micras y son protegidas con película de polietileno de 0.050 mm y acabamiento interno en epóxido de 5 micras. El sellado se realiza con silicón de color blanco.

Los bordes redondeados o cantos redondeados son de aluminio anodizado y son previamente posicionados en el piso nivelado. Estos se utilizan para apoyar los paneles en el suelo, sellados con silicón estructural y fijados con tornillos con cojinetes y roblones. Para la fijación de los paneles en el cielo raso, esta se hace por medio de astas roscadas 3/8' presa hasta una estructura metálica. El espaciamiento entre cada tirante es menor a 2000 mm.

Las hojas de las puertas son de 50 mm de espesor. La estructura es de perfil especial en aluminio y con cerramiento en la parte inferior con chapa de acero galvanizada y aislamiento interno en poliuretano. Totalmente lisas con pintura electrostática en color blanco y visor de vidrio en la parte superior. El vidrio es incoloro, es doble y de 4 mm, fijado con tiras autoadhesivas con doble cara de alta resistencia en perfil especial de aluminio anodizado y vedado con silicón acético blanco y Ar<sub>2</sub>, el interior es sellado con silicón en gel.

El batiente es en aluminio con pintura electrostática de color blanco. Las bisagras son dos elementos fundidos y con un pino central para el movimiento de giro con tres unidades en acero inoxidable. Las cerraduras son de acero inoxidable y los cerramientos son en aluminio. Las ventanas son de doble vidrio incoloro de 6 mm con recuadro interno de aluminio anodizado con silicón en gel en el interior del perfil y cerrado con Ar<sub>2</sub>. La fijación se realiza con una película autoadhesiva de dos caras de ceniza de alta adherencia.

Las puertas poseen un sistema *interlock* o de enclavamiento, el cual es un conjunto intertrabado en descanso, en el que todas las puertas permanecen cerradas o liberadas para la apertura cuando al abrir una unidad las demás quedan bloqueadas y con una señalización en rojo indicativa. Al cerrar la unidad que se abrió, el sistema vuelve a tener condiciones de operación y la señalización se vuelve verde. En caso de que la energía eléctrica se ausente, las puertas permanecen cerradas, ya que las cerraduras electromagnéticas se mantienen con batería. Si el botón de apertura o cerrado falla, se puede oprimir el botón de emergencia que se sitúa internamente; pues, al accionarlo libera las puertas interfiriendo con la energía eléctrica del cierre electromagnético.

El sistema luminoso es fluorescente, termo aislante y para empotrar en el cielo raso, construido en chapa de acero carbono delgado a frío, tratado y fosfatado. Se pinta electrostáticamente a base de tinta de poliéster en color blanco. El reactor superior es enchapado en aluminio anodizado de alto rendimiento y pureza.

**Figura 3. Acabados del Laboratorio de Microbiología de INFARMA**

	
<p><b>Techos</b></p>	<p><b>Paredes</b></p>
	
<p><b>Piso</b></p>	<p><b>Puertas</b></p>
	
<p><b>Ventanas</b></p>	<p><b>Acabado Sanitario</b></p>

	
<b>Iluminación</b>	<b>Alarmas</b>

**Fuente:** Elaboración propia, (2017).

Por otro lado, el diseño del sistema HVAC de las áreas de microbiología y servicios cumple con lo indicado por la OMS en sus informes 32 y 45 (2015c), Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas, así como con la Norma ISO 14644: Salas Blancas y Salas de Ambiente Controlado. Específicamente, los componentes del sistema HVAC se describen en la tabla. El sistema de aire se diseña para poseer un fácil acceso a los puntos de chequeo, para la calibración de instrumentos, validación, reemplazo de componentes y para el mantenimiento idóneo.

**Tabla 12. Componentes del sistema HVAC del Laboratorio de Microbiología de INFARMA**

Componente	Descripción
<b>Unidad de Manejo de Aire (UMA)</b>	Posee una unidad de manejo de aire, la cual tiene un serpentín de enfriamiento que utiliza agua helada de 3,45 TR, con capacidad para manejar 12% de aire fresco de acuerdo con el diseño; sin embargo, su valor se ajusta según las necesidades de presurización de las áreas, y un flujo de aire total de 1,418 CFM, con etapa de filtrado de 30% de eficiencia con filtro plano, 85% de eficiencia con filtros bolsa y HEPA 99,95% de eficiencia con filtros absolutos. La impulsión de aire se lleva a cabo a través de un ventilador centrífugo con una caída de presión externa de 1,5 pulgadas de agua de acople directo al motor eléctrico.
<b>Resistencia eléctrica</b>	Resistencia eléctrica de inserción de ducto con capacidad de calentamiento de 5,6 KW.
<b>Conductos de suministro y retorno</b>	Fabricados en lámina de acero galvanizado calibre 20, 22 o 24 (según sean las dimensiones de este), aislados con espuma elastomérica. Estos están calculados con el método de fricción constante con 0,10 pulgadas de agua de pérdida de presión por fricción por cada 100 pies de conducto.
<b>Difusores rotacionales</b>	Fabricados en aluminio anodizado color blanco. Para la selección de estos elementos, se toma en cuenta las velocidades en el cuello de los difusores, la cual no debe sobrepasar los 500 pies por minuto.
<b>Rejillas de retorno</b>	Fabricadas en aluminio anodizado con control de volumen. Para la selección de estos elementos, se toma en cuenta las velocidades en el cuello de las rejillas, la cual no debe sobrepasar los 800 pies por minuto.
<b>Dampers mecánicos</b>	Para el control de los caudales de aire en los diferentes ramales de la red de ductería y garantizar el balanceo de aire en el sistema, con control manual externo.

<b>Sistema de control de equipos</b>	Conformado por sensores de temperatura de bulbo dentro de la UMA, <i>switch</i> de presión para filtros y ventilador, y transductor de presión para cada ducto.
<b>Sistema de monitoreo ambiental</b>	Conformado por transductores de presión diferencial, transmisores de temperatura y humedad relativa, así como un sistema indicador de alarma en las áreas mediante luz.

**Fuente:** Elaboración propia basada en Setefa (2017).

La Unidad de Manejo de Aire del laboratorio de microbiología está construida con carcasa de doble pared, con aislamiento, con diseño de reducción del ruido y pérdidas térmicas. Permite una fácil limpieza y evita la acumulación de partículas según su construcción y acabados. La UMA posee un ventilador en centrífuga con transmisión de acople tipo *plug-fan*, dámper mecánico de aire exterior y retorno de aletas doble con control mecánico, prefiltro plano de eficiencia de 30%, filtro de bolsa de eficiencia de 85%, serpentín de enfriamiento por agua helada con velocidad de cara  $\leq 500$  pie/min, serpentín de calentamiento por agua caliente con velocidad de cara  $\leq 500$  pie/min, bandejas para drenaje de condensado de acero inoxidable, ventilador centrifugo industrial con acople por correa y polea al motor, filtro absoluto HEPA de eficiencia 99.95%, sensores y dispositivos de control.

En relación con las ducterías de suministro y retorno, estas se encuentran fabricadas en láminas de acero galvanizado de sección transversal rectangular para el suministro, retorno y/o extracción del aire. Se diseñan de acuerdo con las Buenas Prácticas de Ingeniería en cuanto a los principios de velocidad de flujo de aire, caída de presión y ruido. Para minimizar las fugas entre las uniones de los ductos y las mencionadas, se utiliza sellador acrílico emulsionado.

Las instalaciones eléctricas se confeccionan según la normativa Nacional en cuanto a electricidad, cada equipo posee un breaker a pie de máquina y la corriente se distribuye a partir del tablero principal de equipos de aire acondicionado, con un voltaje de 220 V.

Para el control y monitoreo de las condiciones ambientales, el sistema HVAC se diseña para operar continuamente mediante controladores automáticos y un sistema integrado de control. Este sistema de control se compone por el control de los equipos y el monitoreo ambiental con ayuda de controladores programables y sensores en los equipos que envían la señal al controlador principal para que este tome una acción. El sistema de monitoreo ambiental se realiza mediante

sensores en las áreas que permiten el monitoreo, registro y alarma de las variables pertinentes. Los dispositivos de control del sistema de aire y la función que desempeñan se especifican en la tabla 13.

**Tabla 13. Componentes del sistema de control y monitoreo del Laboratorio de Microbiología de INFARMA**

Componente	Función
<b>Sistema de control central</b>	Coordina los dispositivos individuales de control.
<b>Controladores programables</b>	Se utilizan para programar las condiciones específicas requeridas.
<b>Sensor de temperatura y humedad relativa de inserción</b>	Medición de temperatura y humedad de retorno para monitoreo de las áreas.
<b>Switch e indicador de presión diferencial</b>	Indicador de caída de presión de los filtros para indicar el estado limpio o sucio.
<b>Sensor de temperatura de bulbo</b>	Medición de la temperatura de salida del serpentín de enfriamiento para la apertura y cierre de la válvula de agua helada.
<b>Válvula 2 vías proporcional</b>	Control de la temperatura de salida del serpentín de enfriamiento para la apertura y cierre de la válvula de agua helada.
<b>Switch de presión diferencial</b>	Control de apagado del equipo mediante la medición de presión diferencial en los ventiladores para determinar el estado del mismo.
<b>Transductor de presión diferencial</b>	Medición de caída de presión en el ducto para aumentar o disminuir la velocidad del ventilador a través del variador de frecuencia.
<b>Variador de frecuencia</b>	Control de velocidad del ventilador de la UMA para mantener el caudal de aire constante.
<b>Alarmas</b>	Alerta mediante luz y sonido que alguna variable o varias se encuentran fuera del rango normal de operación.

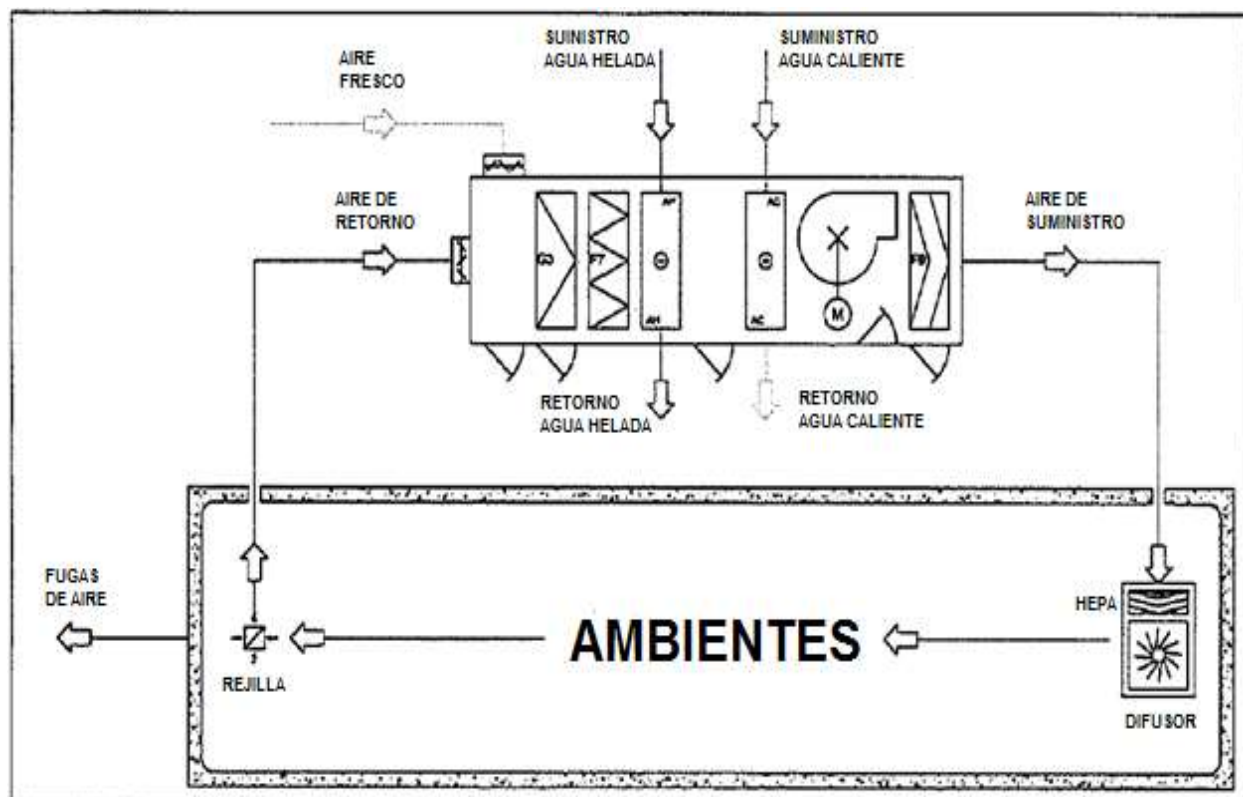
**Fuente:** Elaboración propia basada en Setefa (2017).

Setefa (2017) indica que la distribución del aire se da al brindar al sistema de aire fresco en las proporciones de diseño y ajuste del sistema de acuerdo con la operatividad del sector, se mezcla con el aire de retorno proveniente de los diferentes cuartos del sistema en el denominado módulo 1 de la UMA. Este aire ingresa a través de los controles de volumen o dámpers a la unidad. Posterior a ello, el aire pasa por la primera etapa de filtrado que consta de dos bancos de filtros: uno tipo plano y otro tipo bolsa de diferentes especificaciones de eficiencia y arrestancia (módulo 2). Una vez filtrado el aire, ingresa al serpentín de enfriamiento por agua helada, el cual enfría el aire a la temperatura de rocío para eliminar la mayor cantidad de humedad en el aire y lograr controlar a esta en las zonas (módulo 3).

Seguidamente, el aire es expulsado al sistema mediante un ventilador del tipo centrífugo plug-fan (módulo 4) con una caída de presión lo suficientemente alta para vencer las diferentes etapas de la UMA y la posterior distribución de aire a través de los conductos y los elementos de distribución (difusores y/o rejillas). Finalmente, el aire pasa por un módulo de filtración final (módulo 5) del tipo HEPA para lograr la clasificación requerida.

Una vez finalizado el proceso a través de la UMA, el aire es conducido al área de microbiología por medio de la red de conductos que distribuyen los caudales mediante los difusores de tipo rotacional y/o 4 vías. Este aire se encuentra en las condiciones de presión, temperatura, humedad relativa y clasificación ambiental para ser introducido a la zona de operación. Luego, es removido a través de rejillas que se encuentran conectadas a la red de conductos de retorno que a la vez se comunica con la UMA para cerrar con el ciclo de aire. Este proceso se puede visualizar en la figura 4 y la unidad manejadora de aire del laboratorio se puede observar en la figura 5.

**Figura 4. Proceso de distribución de aire al Laboratorio de Microbiología de INFARMA**



Fuente: Setefa (2017).

**Figura 5. Unidad manejadora de aire del Laboratorio de Microbiología de INFARMA**



**Fuente:** Elaboración propia (2017).

El sistema de aire acondicionado del laboratorio para análisis microbiológico de INFARMA está diseñado para proveer aire clase ISO 8; es decir, menos de 3.520.000 partículas de  $0,5 \mu/m^3$  en estado de reposo o de procesos. Para ello, dispone de la unidad de manejo de aire de dos etapas de filtrado. La primera etapa consta de filtros tipo plano de 30% de eficiencia y filtros tipo bolsa de 85% de eficiencia, y la segunda etapa se compone por filtros absolutos HEPA de 99,95% de eficiencia.

La instalación dispone de difusores rotacionales ubicados en el techo, el retorno de aire de microbiología está a nivel del suelo, aproximadamente a 30 cm, y de la esclusa de personal a nivel de techo. Las áreas de servicios poseen difusores 4vías y rejillas de retorno a nivel de techos, dando un flujo no unidireccional en las zonas, conforme con la Norma ISO 14644, asegurando que la cantidad de aire suministrado, retornado y/o extraído queda balanceado.

Las cantidades de aire suministrado remueven la carga térmica, alcanzando los criterios de disolución de la contaminación, removiendo y/o disminuyendo la cantidad de polvo de los procesos, permitiendo así un control efectivo de la temperatura. Esto se logra suministrando el aire a una determinada frecuencia y regulando el caudal de aire extraído y/o retornando a través de dämpers manuales en los ramales principales de las ducterías del sistema. En la tabla 14, se describen las condiciones ambientales definidas para el laboratorio de microbiología.

**Tabla 14. Condiciones ambientales definidas para el Laboratorio de Microbiología de INFARMA**

Zona	Ambientes		Temperatura (°C)	Humedad Relativa (%)	Presión (Pa)	Clase	Cambio de Aire (1/h)
	Letra	Descripción					
1	A	Esclusa de Personal	22 ± 2	≤ 60	15	ISO 8	≥ 20
	B	Microbiología	22 ± 2	≤ 60	25	ISO 8	≥ 20
2	C	Pasillo	23 ± 2	N/A	5	Sin Clasificación	≥ 10
	D	Lavado	23 ± 2	N/A	5	Sin Clasificación	≥ 10

**Fuente:** Elaboración propia basada en Setefa (2017).

Operaciones e Ingeniería de Avanzada (OPIA), empresa certificada en pruebas, ajustes y equilibrado de sistemas ambientales y pruebas de rendimiento de sistemas de salas limpias, se encarga de realizar la calificación del Sistema HVAC de acuerdo con las especificaciones para la clasificación ambiental ISO 8 y los parámetros establecidos de temperatura, humedad relativa y presión posterior a la conclusión del proyecto investigativo; puesto que INFARMA no cuenta con los equipos necesarios para esta. Por ello, para efectos del trabajo de investigación, se exponen las pruebas que OPIA realiza durante la calificación, pero no los resultados.

Las pruebas que realiza OPIA al calificar el sistema de aire son de acuerdo con las especificaciones de ISO 14644 y comprenden el conteo de partículas aerotransportadas no viables determinando el número de partículas por unidad de volumen. Posterior a la determinación de la cantidad de partículas no viables, las muestras de aire tomadas para dicha prueba se utilizan con el objetivo de realizar cultivos para definir la cantidad de partículas viables en la instalación. Se mide la velocidad y el volumen del flujo de aire con un micromanómetro en m<sup>3</sup>/h determinando que la velocidad sea la correcta para el área, así como el número de recambios.

Posterior a la determinación de los flujos de aire, asegurándose que las puertas y aberturas estén cerradas y el sistema opere correctamente, se mide la presión entre los cuartos limpios y los adyacentes para determinar el diferencial de presión entre estos, con lo cual se confirma que el rango de diferencia de presiones se encuentre dentro del establecido. Por otro lado, se mide la temperatura y humedad en puntos específicos del laboratorio con un termohigrómetro calibrado para la delimitación de los valores reales de los parámetros mencionados.

La prueba de integridad de filtros se realiza para estudiar el correcto funcionamiento de los filtros HEPA introduciendo un aerosol para determinar con un fotómetro el porcentaje de fuga del mencionado aerosol, el cual no debe ser mayor a 0.01%. La prueba de fuga de contención realizada demuestra que al haber un contaminante este se mantiene en la sala correspondiente. La prueba se logra visualizando la dirección del aire con humo.

Otra de las pruebas que realiza OPA es la de recuperación, la cual establece el tiempo en el que un cuarto limpio pasa de estado contaminado al estado limpio. Esto se logra midiendo en diferentes puntos el tiempo de recuperación con un contador de partículas. Por último, para mostrar los flujos de aire de la zona limpia a zonas sucias se realiza la prueba de visualización de aire mediante la captura del movimiento de humo en los ductos. Al realizar las pruebas mencionadas supra, se espera que el laboratorio de microbiología cumpla con las especificaciones con las cuales fue construido.

Según la descripción detallada del laboratorio realizada, se procede a medir el cumplimiento de los criterios para la caracterización y calificación del área del laboratorio de microbiología farmacéutica de INFARMA. Esta medición se lleva a cabo haciendo una comparación entre los parámetros obtenidos para el Laboratorio de Microbiología e INFARMA y las tablas 8 y 9 (Caracterización de un Laboratorio de Microbiología Farmacéutica y Calificación del Sistema HVAC de un Laboratorio de Microbiología Farmacéutica, respectivamente). Dicha comparación se establece en la tabla 15.

**Tabla 15. Cumplimiento de los criterios para la caracterización y calificación del área del Laboratorio de Microbiología Farmacéutica de INFARMA**

<b>CUMPLIMIENTO DE LOS CRITERIOS PARA LA CARACTERIZACIÓN DEL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA DE INFARMA</b>			
<b>Determinante</b>	<b>Criterio Según la Normativa</b>	<b>Criterio INFARMA</b>	<b>Cumplimiento</b>
<b>Techos</b>	Los techos deben ser lisos de fácil limpieza y desinfección, minimizando el riesgo de contaminación, es decir, el acabado debe ser sanitario.	Techos lisos, de fácil limpieza, desinfección, mínimo riesgo de contaminación y con acabado sanitario.	Cumple
<b>Paredes</b>	Las paredes deben ser lisas de fácil limpieza y desinfección, minimizando el riesgo de contaminación, es decir, el acabado debe ser sanitario.	Paredes lisas, de fácil limpieza, desinfección, mínimo riesgo de contaminación y con acabado sanitario.	Cumple
<b>Pisos</b>	Los pisos deben ser lisos de fácil limpieza y desinfección, minimizando el riesgo de	Pisos lisos, acabado sanitario.	Cumple

	contaminación, es decir, el acabado debe ser sanitario.		
<b>Puertas</b>	Acabado sanitario.	Puertas con acabado sanitario.	Cumple
<b>Ventanas</b>	Las ventanas deben ser lisas, al ras de la pared de fácil limpieza y desinfección, minimizando el riesgo de contaminación, es decir, el acabado debe ser sanitario.	Ventanas lisas, acabado sanitario.	Cumple
<b>Iluminación</b>	Las lámparas deben ser de difusor liso de fácil limpieza y desinfección, minimizando el riesgo de contaminación, es decir, el acabado debe ser sanitario. Los niveles de iluminación deben ser los necesarios de acuerdo al lugar, la potencia y color deben ser los adecuados para el personal.	Lámparas lisas de fácil limpieza, desinfección, mínimo riesgo de contaminación y con acabado sanitario. La iluminación es la adecuada para las actividades a realizar.	Cumple
<b>Dimensiones</b>	El laboratorio debe ser diseñado de manera que se adapta a las operaciones que se llevan a cabo en él, de manera que el diseño permita la protección de equipos e instrumentos del efecto de vibraciones, interferencias eléctricas, humedad y temperatura. En el mismo debe existir el espacio suficiente para todas las actividades de manera que se eviten confusiones y contaminación, además debe tener el espacio adecuado para almacenar muestras, microorganismos, medios, ensayos y registros.	El espacio del laboratorio es el idóneo para las actividades a realizar en el laboratorio, se evita la confusión y contaminación y posee el espacio ideal para el almacenamiento de muestras, microorganismo, medios, ensayos y registros.	Cumple
<b>Esclusas</b>	El laboratorio debe poseer un vestidor exclusivo con filtros HEPA o manejo de diferenciales de presión.	Se cuenta con un vestidor exclusivo con manejo de diferenciales de presión.	Cumple
<b>Servicios</b>	El suministro de aire del laboratorio debe estar separado del resto, debe contar con unidades de manejo de aire separadas.	El laboratorio posee una UMA propia.	Cumple
<b>Condiciones ambientales</b>	Las condiciones ambientales deben definirse y adecuarse para mantener las zonas, un rango normal de humedad relativa según ISO es de 30-65%.	La humedad se encuentra entre las especificaciones según la normativa	Cumple
<b>Mobiliario fijo</b>	El mobiliario debe ser suficiente y el indicado para las operaciones que se realizan en el laboratorio, incluyendo una mesa de trabajo lisa construida preferiblemente con acero inoxidable u otro material que garantice la no contaminación.	Se cuenta con una mesa de trabajo lisa de acero inoxidable. El mobiliario se encuentra en cantidad y calidad suficiente para las operaciones.	Cumple
<b>Control y monitoreo ambiental</b>	El laboratorio debe poseer los utensilios necesarios para monitorear las condiciones ambientales del laboratorio, en específico	Se cuenta con todo un sistema de monitoreo ambiental de flujo de aire, temperatura, humedad y diferenciales de presión. Si	Cumple

	debe haber accesorios de control de flujo de aire, temperatura, humedad y diferenciales de presión.	alguno de estos parámetros se sale de especificación se encienden las alarmas visuales indicadoras.																			
<b>Maquinaria y equipos</b>	Existe el equipo pertinente para las actividades que se realizan en el laboratorio, deben poseer un diseño que permita una fácil limpieza, los materiales con lo que se construyen no deben desprender partículas. Estos deben ser exclusivos para la operación en el laboratorio de microbiología y no deberían moverse del mismo.	El equipo del laboratorio de microbiología permite la limpieza, no desprende partículas y son exclusivos para el mismo.	Cumple																		
<b>Requerimientos eléctricos</b>	Suministros eléctricos pertinentes para las necesidades del laboratorio.	El suministro del laboratorio y de los equipos se adecua a las necesidades de los mismos.	Cumple																		
<b>Actividades</b>	El laboratorio de microbiología está separado de las otras áreas y las operaciones del laboratorio como la preparación de muestras, la preparación de medios de cultivo, equipos, recuento de microorganismos, deben estar segregadas en espacios diferentes o al menos por tiempos, con la finalidad de minimizar el riesgo de contaminación y los resultados falsos positivos o falsos negativos.	El laboratorio de microbiología se encuentra separado de las otras áreas y las actividades se encuentran separadas entre sí.	Cumple																		
<b>Calidad de aire por zona de operación</b>	La calidad del aire por zona de operación debe corresponder a citada en la tabla 3. <table border="1" data-bbox="391 1073 818 1556"> <thead> <tr> <th>Zona</th> <th>Calidad de Aire Propuesta</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Recibo de Muestra</b></td> <td>Sin Clasificación</td> </tr> <tr> <td><b>Preparación de Medios</b></td> <td>Grado D / ISO 8</td> </tr> <tr> <td><b>Carga de Autoclave</b></td> <td>Grado D / ISO 8</td> </tr> <tr> <td><b>Descarga de Autoclave</b></td> <td>Grado B / ISO 5</td> </tr> <tr> <td><b>Pruebas de Esterilidad</b></td> <td>Grado A / ISO 5</td> </tr> <tr> <td><b>Incubadora</b></td> <td>Grado D / ISO 8</td> </tr> <tr> <td><b>Recuento</b></td> <td>Grado D / ISO 8</td> </tr> <tr> <td><b>Descontaminación</b></td> <td>Grado D / ISO 8</td> </tr> </tbody> </table>	Zona	Calidad de Aire Propuesta	<b>Recibo de Muestra</b>	Sin Clasificación	<b>Preparación de Medios</b>	Grado D / ISO 8	<b>Carga de Autoclave</b>	Grado D / ISO 8	<b>Descarga de Autoclave</b>	Grado B / ISO 5	<b>Pruebas de Esterilidad</b>	Grado A / ISO 5	<b>Incubadora</b>	Grado D / ISO 8	<b>Recuento</b>	Grado D / ISO 8	<b>Descontaminación</b>	Grado D / ISO 8	Recibo de la muestra: Sin Clasificación. Preparación de Medios: ISO 8 Carga de Autoclave: Sin Clasificación. Descarga de Autoclave: Sin Clasificación. Pruebas de Esterilidad: ISO 5. Incubadora: Sin Clasificación. Recuento: Sin Clasificación. Descontaminación: Sin Clasificación.	No Cumple
Zona	Calidad de Aire Propuesta																				
<b>Recibo de Muestra</b>	Sin Clasificación																				
<b>Preparación de Medios</b>	Grado D / ISO 8																				
<b>Carga de Autoclave</b>	Grado D / ISO 8																				
<b>Descarga de Autoclave</b>	Grado B / ISO 5																				
<b>Pruebas de Esterilidad</b>	Grado A / ISO 5																				
<b>Incubadora</b>	Grado D / ISO 8																				
<b>Recuento</b>	Grado D / ISO 8																				
<b>Descontaminación</b>	Grado D / ISO 8																				
<b>CUMPLIMIENTO DE LOS CRITERIOS PARA LA CALIFICACIÓN DEL SISTEMA HVAC DEL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA DE INFARMA</b>																					
<b>Determinante</b>	<b>Criterio Según la Normativa</b>			<b>Criterio INFARMA</b>			<b>Cumplimiento</b>														
<b>Conteo de partículas aerotransportadas no viables</b>	<b>0,5 µm</b>	<b>1 µm</b>	<b>5 µm</b>	<b>0,5 µm</b>	<b>1 µm</b>	<b>5 µm</b>	Cumple														
• <b>ISO 5</b>	3520	832	29	3520	832	29	Cumple														
• <b>ISO 8</b>	3520000	832000	29300	3520000	832000	29300	Cumple														

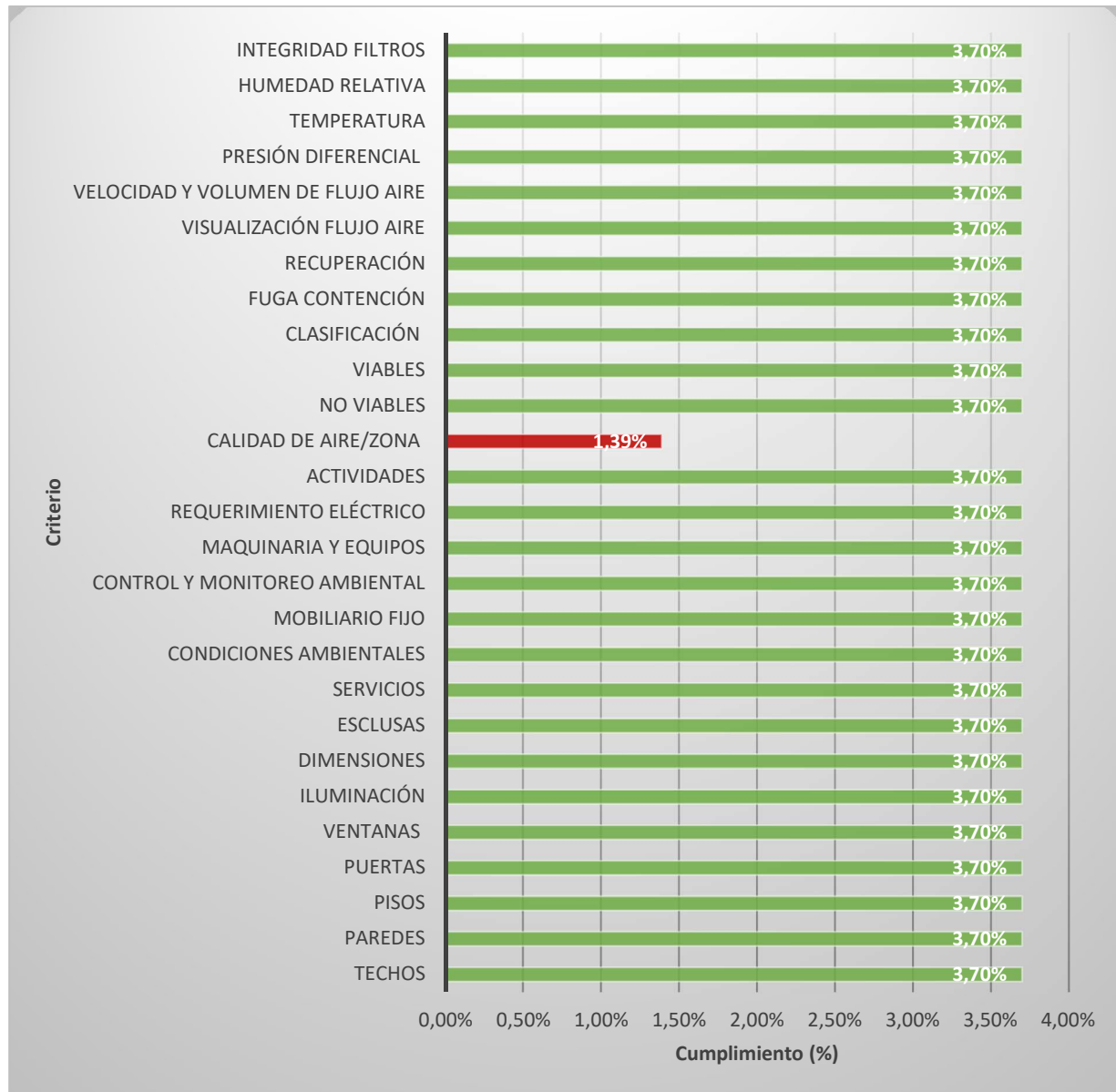
Conteo de partículas aerotransportadas viables	Muestra de Aire Activo	Placa de Fijación	Placa de Contacto	Guantes o Prendas	Muestra de Aire Activo	Placa de Fijación	Placa de Contacto	Guantes o Prendas	Cumple
• ISO 5	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%	Cumple
• ISO 8	< 10%	< 10%	< 10%	< 10%	< 10%	< 10%	< 10%	< 10%	Cumple
<b>Clasificación de área limpia</b>	ISO 5 o ISO 8 según el área del laboratorio.				ISO 5 o ISO 8 según el área del laboratorio.				Cumple
<b>Fuga de contención</b>	Se verifica la ausencia de posibilidad de contaminación cruzada.				Se verifica la ausencia de posibilidad de contaminación cruzada.				Cumple
<b>Recuperación de limpieza</b>	Se establece el tiempo que tarda una sala limpia de pasar de un estado de contaminación indeseables al estado de limpieza establecido según la clasificación o especificación.				Se establece el tiempo que tarda una sala limpia de pasar de un estado de contaminación indeseables al estado de limpieza establecido según la clasificación o especificación.				Cumple
<b>Visualización de flujo de aire</b>	Se demuestra que los flujos de aire de las áreas limpias a las sucias no produzcan contaminación cruzada.				Se demuestra que los flujos de aire de las áreas limpias a las sucias no produzcan contaminación cruzada.				Cumple
<b>Velocidad y volumen de flujo de aire</b>	Se calcula utilizando la formula, $T_R = \frac{F_T}{V_T}$ , para una zona ISO 5 debería ser de 0,2 a 0,5 m/s y en una zona ISO 8 la velocidad debe ser la necesaria para mantener la clasificación. Los recambios para ISO 5 van de 20 – 50 y para ISO 8 deberían ser entre 10 a 20.				Se calcula utilizando la formula, $T_R = \frac{F_T}{V_T}$ , para una zona ISO 5 debería ser de 0,2 a 0,5 m/s y en una zona ISO 8 la velocidad debe ser la necesaria para mantener la clasificación. Los recambios para ISO 5 van de 20 – 50 y para ISO 8 deberían ser entre 10 a 20.				Cumple
<b>Presión diferencial de aire</b>	Se mantiene el diferencial de presión especificado en relación con los cuartos adyacentes, el cual debe ir de 5 a 20 Pa.				Se mantiene el diferencial de presión especificado en relación con los cuartos adyacentes, el cual debe ir de 5 a 20 Pa.				Cumple
<b>Temperatura</b>	Se mantiene en el rango especificado para mantener las condiciones ambientales establecidas. Se establece en un rango de 18-25°C.				Se mantiene en el rango especificado para mantener las condiciones ambientales establecidas. Se establece en un rango de 18-25°C.				Cumple
<b>Humedad relativa</b>	Se mantiene en el rango especificado para mantener las condiciones ambientales establecidas.				Se mantiene en el rango especificado para mantener las condiciones ambientales establecidas.				Cumple
<b>Prueba de integridad de filtros</b>	Máximo de 0.01% de la concentración medida con el aerosol.				Máximo de 0.01% de la concentración medida con el aerosol.				Cumple

**Fuente:** Elaboración propia (2017).

Como se observa, 26 de los 27 criterios se cumplen por completo y el criterio de calidad de aire por zona de operación se cumple en un 37.5% de su totalidad. Esto indica que el 97,59 % de los criterios para la caracterización y calificación del área del laboratorio de microbiología

farmacéutica de INFARMA se cumplen satisfactoriamente. Este resultado se puede visualizar cuantitativamente en el gráfico 1.

**Gráfico 1. Medición del cumplimiento de los criterios para la caracterización y calificación del Laboratorio de Microbiología Farmacéutica de INFARMA**



**Fuente:** Elaboración propia (2017).

Analizado lo anterior, se deduce que el laboratorio de microbiología farmacéutica de INFARMA se diseña, construye y califica de acuerdo con la normativa internacional y nacional,

ya que cumple en casi la totalidad de los criterios especificados, conllevando a una caracterización y calificación del área que sigue los estándares internacionales en cuanto a dichos criterios según la industria farmacéutica.

### **Objetivo Específico N°3. Detallar los Parámetros que se Incluyen en la Calificación de los Equipos del Laboratorio de Microbiología de INFARMA.**

Para detallar los parámetros que se incluyen en la calificación de los equipos del laboratorio de microbiología de INFARMA, se va a pormenorizar cada equipo y el protocolo de calificación respectivo, detallando los parámetros, pruebas y procesos durante el desarrollo de la concerniente calificación. El laboratorio de microbiología de INFARMA cuenta con tres incubadoras, dos autoclaves, una cámara de flujo laminar, una refrigeradora y un contador de colonias de los cuales, a continuación, se describe la validación correspondiente.

La calificación de los equipos mencionados se basa en las guías normativas consultadas, en las Buenas Prácticas de Manufactura, en las Buenas Prácticas para Laboratorios de Microbiología. Además, se toman en cuenta las guías encontradas en las cuales se van a hacer referencia para cada equipo o que apliquen para la función de estos; por ejemplo, en los manuales aportados por el fabricante y en especificaciones establecidas por INFARMA.

Los protocolos de calificación de los equipos se llenan a mano durante las calificaciones, debido a estipulaciones de confidencialidad de INFARMA. Los protocolos originales no pueden ser adjuntados en el trabajo de investigación. Los resultados mostrados a continuación son los reales obtenidos en el desarrollo de las calificaciones, pero en un formato diferente al de los protocolos originales.

#### **Calificación de las incubadoras**

Las incubadoras del laboratorio de microbiología son marca Quincy Lab y modelo 12-140E. Estas son incubadoras analógicas utilizadas para el almacenamiento e incubación de cultivos microbiológicos. Externamente son recubiertas con polvo de acero, poseen un aislante de fibra de vidrio, se controlan por un microprocesador PID, con puerta de acrílico y calentador incoloy resistivo tubular. Las dimensiones de las incubadoras, en centímetros (LxAxH), son 46x41x30 internamente y externamente 48x53x33 con un peso de 33 lbs y una capacidad de 2.0 ft<sup>3</sup>. Requieren de un suministro eléctrico de 115V/235W, una temperatura del ambiente de 10°C a 35°C, un

máximo de humedad de 80% y una altitud menor de 2000 metros. En la tabla 16, se mencionan los componentes y accesorios de las incubadoras y en la figura 6 se pueden observar los equipos.

**Tabla 16. Componentes y accesorios de las Incubadoras Quincy Lab, modelo 12-140E del Laboratorio de Microbiología de INFARMA**

Componente
<b>Control digital (1)</b>
<b>Relé (1)</b>
<b>Interruptor de botón (1)</b>
<b>Termocupla (1)</b>
<b>Cierre magnético (1)</b>
<b>Estante de alambre (1)</b>
<b>Soportes del estante (2)</b>
<b>Puerta de acrílico con bisagra (1)</b>
<b>Motor con ventilador y soporte (1)</b>
<b>Fusible (1)</b>
<b>Fusible titular negro (1)</b>
<b>Fusible titular rojo (1)</b>
<b>Cable y enchufe (1)</b>

**Fuente:** Elaboración propia basada en el manual de las incubadoras (2017).

**Figura 6. Incubadoras del Laboratorio de Microbiología de INFARMA**



**Fuente:** Elaboración propia (2017).

Para la calificación de las incubadoras, se utiliza un multímetro calibrado, una cinta métrica certificada, termocuplas calibradas y un termohigrómetro calibrado, el manual del equipo y el instructivo de uso, limpieza y verificación de este. La calificación de las incubadoras se empieza en agosto por lo que, por cuestiones de tiempo, los resultados presentados son de una de las incubadoras. La calificación de las dos incubadoras restantes se realiza posterior a la finalización del trabajo de investigación.

En cuanto a la calificación de instalación y diseño, de acuerdo con Sandhya, Bonthagarala, Dharami, y Venkata. (2015, p. 180), se comprueba la existencia de los manuales aportados por el fabricante y el procedimiento interno de uso, verificación y limpieza; también, se asegura que las incubadoras posean los accesorios y componentes correspondientes. Se examina que el diseño del equipo cumple con las normas vigentes de Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Ingeniería.

Se evidencia la idoneidad del ambiente de instalación al constar que las instalaciones cumplen con las recomendaciones del fabricante y requerimientos internos para dicha acción y que esté completa. Se determina con el multímetro calibrado que el voltaje de suministro eléctrico es el indicado para las incubadoras y se establece que la altitud es menor a 2000 metros y se mide el nivelado correcto de las incubadoras. Los criterios de aceptación se cumplen si se cuenta con toda la documentación solicitada en el protocolo, si los componentes o accesorios están presentes en la cantidad indicada y se encuentren en buen estado, si el diseño del equipo cumple con las BP mencionadas, si el ambiente en donde se instala el equipo cumple con las recomendaciones del fabricante, si la instalación es completa y si la incubadora está provista de los servicios que requiere. Los resultados de la calificación se muestran en las siguientes tablas.

**Tabla 17. Anexo 1 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las incubadoras: Comprobación de documentación**

Documento	Presente / Ausente	Ubicación	Observaciones	Conforme/ No conforme
Manuales aportados por el fabricante/vendedor	Presente	Laboratorio de Microbiología	El fabricante aporta el manual de uso.	Conforme
Procedimiento interno de verificación	Presente	Laboratorio de Microbiología	Se posee el procedimiento interno de verificación.	Conforme

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las Incubadoras Quincy Lab 12-140E de INFARMA (2017).

**Tabla 18. Anexo 2 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las incubadoras: Comprobación de componentes y accesorios**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
Control digital	Conforme	Se observa el control digital.
Relé	Conforme	Se encuentra el relé.
Interruptor de botón	Conforme	Se observa el interruptor.
Termocupla	Conforme	La termocupla viene adjunta.
Cierre magnético	Conforme	Se observa el cierre magnético.
Estante de alambre	Conforme	La incubadora posee dos estantes.
Soportes del estante	Conforme	Se encuentran los soportes de los estantes.
Puerta de acrílico con bisagra	Conforme	Las puertas de acrílico están en buen estado.
Motor con ventilador y soporte	Conforme	El motor con ventilador y soporte se visualizan en la zona inferior de la incubadora.
Fusible titular (negro)	Conforme	Se encuentra el fusible.
Fusible titular (rojo)	Conforme	Se encuentra el fusible.
6 Cable y enchufe	Conforme	Se cuenta con el cable y enchufe.

**Fuente:** Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño de las Incubadoras Quincy Lab 12-140E de INFARMA (2017).

**Tabla 19. Anexo 3 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las incubadoras: Evaluación de idoneidad del diseño del equipo**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
El diseño del equipo no dificulta su limpieza, montaje, y mantenimiento	Conforme	La incubadora no dificulta la limpieza, montaje y mantenimiento.
Los materiales de construcción del equipo no desprenden partículas	Conforme	Los materiales de la incubadora no desprenden partículas.
El interior del equipo no presenta exposición de materiales de construcción	Conforme	No se observan materiales de construcción expuestos.

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las Incubadoras Quincy Lab 12-140E de INFARMA (2017).

**Tabla 20. Anexo 4 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las incubadoras: Evaluación de la idoneidad del ambiente seleccionado para la instalación de la incubadora**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
El área de instalación es apta para pruebas microbiológicas	Conforme	El laboratorio de microbiología de INFARMA es apto.
El área de instalación está provista de aire filtrado HVAC	Conforme	El laboratorio de microbiología posee sistema HVAC.
Suministro de electricidad de 115 V	Conforme	116,0 V.
Temperatura ambiente entre 10-35 °C	Conforme	La temperatura es de 21,9°C.
Humedad relativa ≤ 80%	Conforme	La humedad relativa es de 53,5%.
Visibilidad adecuada del equipo y su entorno	Conforme	La visibilidad es adecuada.
El espacio de trabajo permite al operario moverse y manipular el equipo cómodamente	Conforme	El espacio permite la manipulación y movimiento adecuado.
La incubadora se encuentra a una altitud idónea menor de 2.000 metros	Conforme	La altitud de Cartago es de 1,435 m
La luz en el área de ubicación de la incubadora es adecuada para observar a través de la puerta de acrílico de la incubadora	Conforme	La iluminación es adecuada.

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las Incubadoras Quincy Lab 12-140E de INFARMA (2017).

**Tabla 21. Anexo 5 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las incubadoras: Comprobación de la correcta instalación del equipo**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
La incubadora se encuentra ubicada de manera tal que se evite la posibilidad de contaminación en el laboratorio	Conforme	Se evita la posibilidad de contaminación.
La instalación de la incubadora no obstaculiza los movimientos del personal ni dificulta el flujo de materiales	Conforme	No se obstaculiza el movimiento de personal o materiales.

La instalación de la incubadora no interfiere con la limpieza del área en donde se encuentra instalada	Conforme	No se interfiere con la limpieza.
La incubadora se encuentra nivelada	Conforme	La incubadora se encuentra nivelada.
La puerta de la incubadora cierra correctamente	Conforme	La puerta cierra completamente.
El estante ajustable se encuentra correctamente instalado	Conforme	Los estantes están correctamente instalados.
La incubadora se encuentra conectada a un suministro eléctrico de 115 V	Conforme	El suministro eléctrico es adecuado.

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las Incubadoras Quincy Lab 12-140E de INFARMA (2017).

Como se puede observar, la calificación de diseño e instalación culmina favorablemente al cumplir con los criterios de aceptación impuestos. En la calificación operacional, se corrobora la correcta actividad de los controles del equipo manipulándolos y observando que se den las respuestas esperadas. Los criterios de aceptación se cumplen si las operaciones resultantes de manipular los controles de la incubadora son las especificadas por el fabricante y si los accesorios de la incubadora operan según lo indicado por el proveedor. Los resultados se visualizan en la tabla 22 y son los esperados para dicho punto por lo que esta sección de la calificación operacional se cumple.

**Tabla 22. Anexo 6 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las incubadoras: Verificación de los parámetros operacionales**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
Al pulsar el botón de encendido iluminado todos los indicadores LED del control de la temperatura se iluminarán y se muestra la temperatura actual de la cámara y la temperatura establecida.	Conforme	Los controles se iluminan y se observa la temperatura actual y establecida.
Al presionar el botón entrar/salir MENU por 3 segundos se observa en el panel: d-U	Conforme	Se observa d-U.
En la pantalla d-U se cambia de F° a C° utilizando los botones arriba y abajo	Conforme	Se logra cambiar la unidad de temperatura a °C.

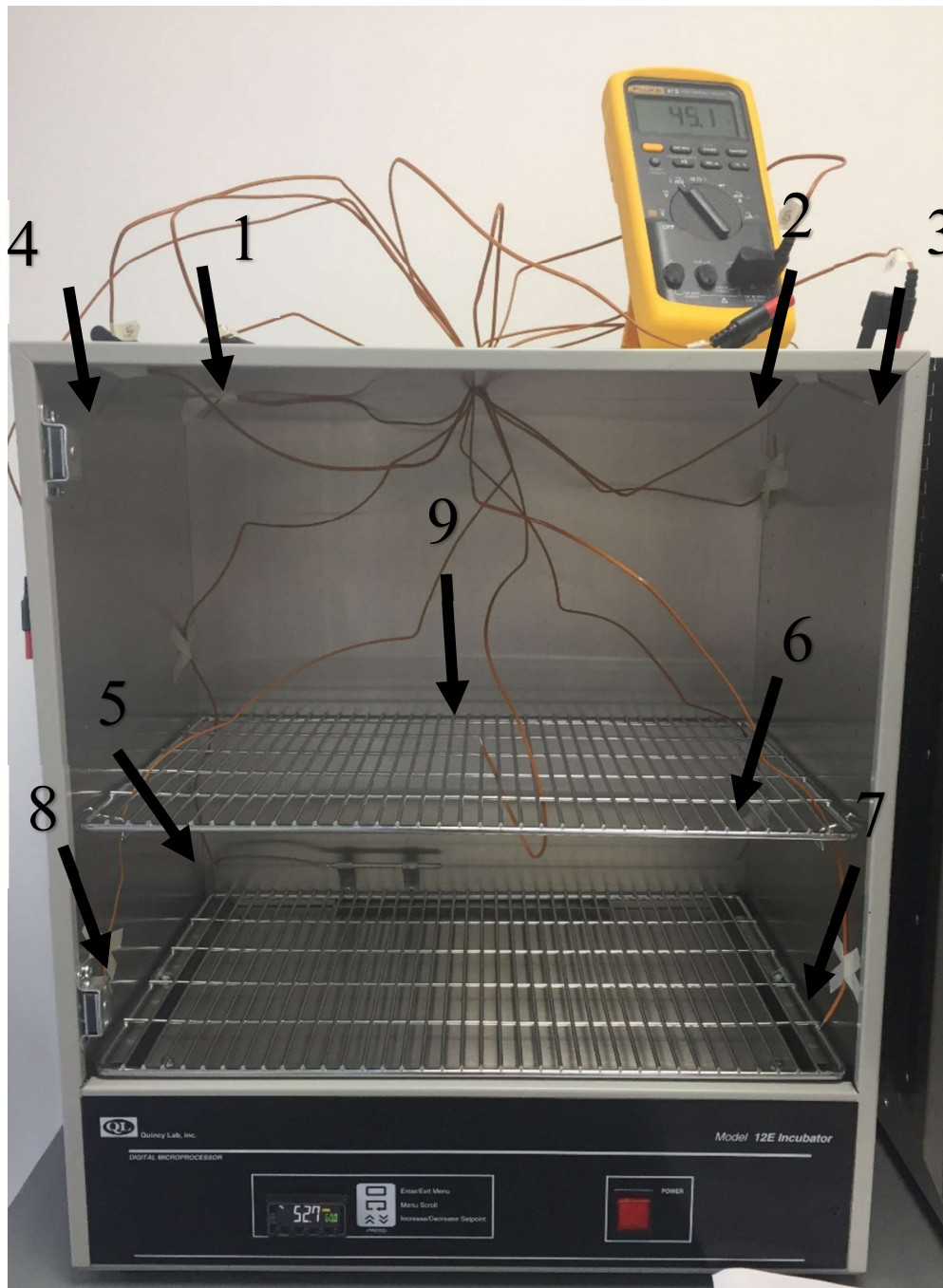
Al presionar el botón entrar/salir MENU la incubadora vuelve al modo de operación	Conforme	La incubadora vuelve a modo operación.
Al presionar el botón arriba la temperatura aumenta	Conforme	La temperatura aumenta.
Al presionar el botón abajo la temperatura decrece	Conforme	La temperatura disminuye.
Al presionar por 3 segundos el botón entrar/salir MENU junto con el botón Menú desplazamiento se observa la pantalla de bloqueo de temperatura	Conforme	Se observa la pantalla de bloqueo.
Al cambiar a opción 3 en la pantalla de bloqueo de temperatura, la temperatura se bloquea	Conforme	Se bloquea la temperatura.
Al presionar una vez el entrar/salir MENU y luego el botón Menú desplazamiento se observa la pantalla de calibración independiente del sensor	Conforme	Se logra observar la pantalla de calibración.
En la pantalla de calibración independiente del sensor, al utilizar los botones de arriba abajo se modifica la temperatura	Conforme	Se modifica la temperatura.
Al presionar una vez el botón entrar/ salir MENU se observa la pantalla de auto ajuste	Conforme	Se observa la pantalla de autoajuste.
En la pantalla de autoajuste al presionar los botones arriba o abajo se cambia la opción de autoajuste	Conforme	Se cambia la opción de autoajuste.

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las Incubadoras Quincy Lab 12-140E de INFARMA (2017).

Se realiza la prueba operacional de distribución de temperatura en la incubadora vacía colocando termocuplas en las esquinas y la zona central de la incubadora para posteriormente monitorear la temperatura por 12 horas a la temperatura ambiente más 2°C a 40°C y 60°C, de manera que la desviación de la temperatura a través de la calificación sea de máximo 2°C, como lo específica ASTM Internacional (2016) y el manual del proveedor en donde se indica que la temperatura puede variar en un  $\pm 2^\circ\text{C}$ . Los resultados de la prueba de uniformidad de temperatura

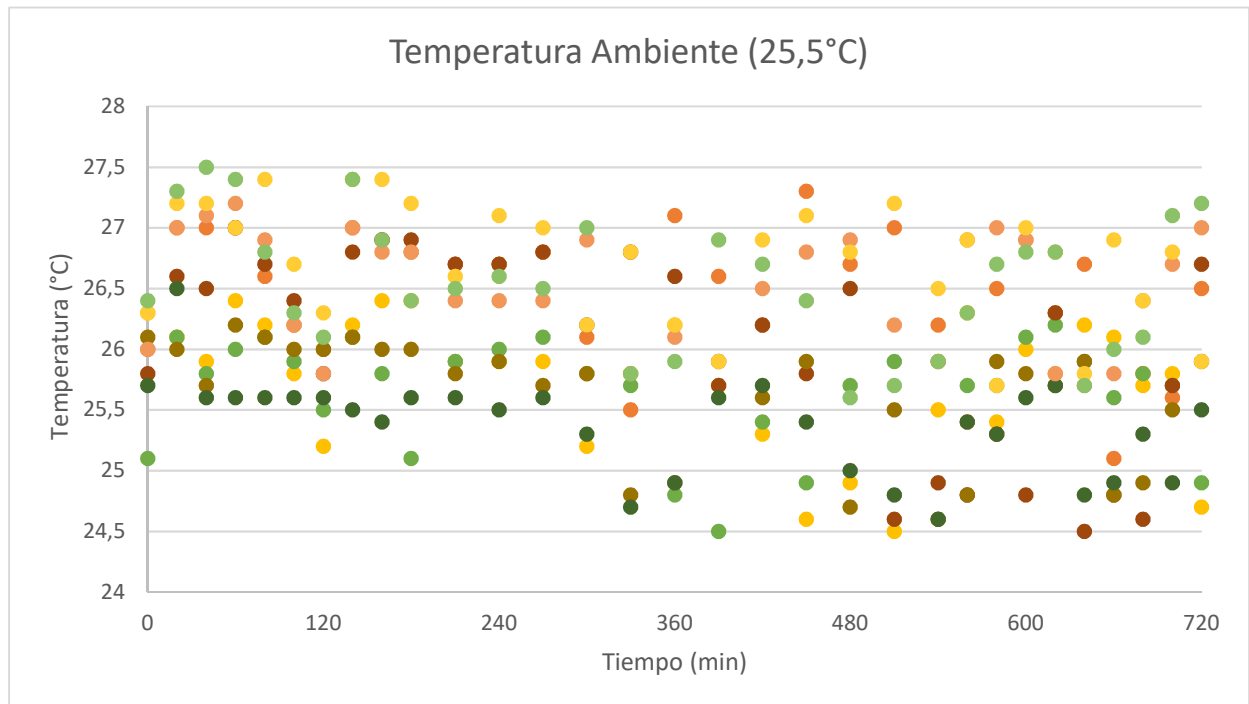
se muestran en los gráficos 2, 3 y 4, los datos cuantitativos se pueden consultar en el Apéndice A, También, la posición de las termocuplas en la calificación se muestra en la figura 7.

**Figura 7. Posición de las termocuplas en la incubadora Quincy Lab 12-140E.**



**Fuente:** Elaboración propia (2017).

**Gráfico 2. Gráfico de la uniformidad de temperatura a temperatura ambiente más 2°C de la Incubadora Quincy Lab 12-140E**

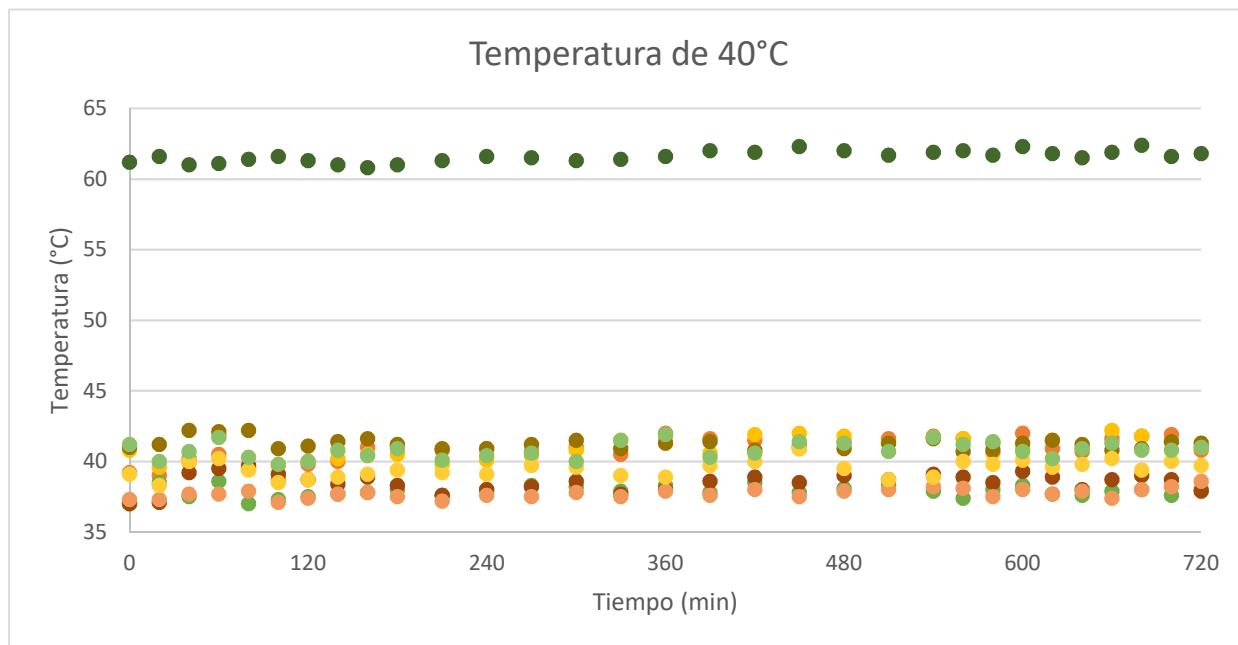


**Fuente:** Elaboración propia basada en el Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las Incubadoras Quincy Lab 12-140E de INFARMA (2017).

Con respecto a la calificación a temperatura ambiente, en este caso se realizó a 25,5°C, por lo que el rango establecido de aceptación es de 23,5°C a 27,5°C; además, indicado el criterio, se observa una homogeneidad de la temperatura en el equipo. La temperatura máxima registrada fue de 27,5°C y la mínima de 24,5°C y la desviación de la temperatura en cada punto no sobrepasó los 2°C, conllevando a una conformidad en el monitoreo de dicha temperatura.

Al terminar la calificación a temperatura de 40°C, se observó que la termocupla de la posición 6 registraba valores que no coincidían con la temperatura registrada en las posiciones restantes, caso contrario a la determinación a 25,5 °C en donde medía la temperatura acorde a las termocuplas de las diferentes posiciones. Debido a ello, se cree que la termocupla de la posición 6 sufrió de algún daño o modificación durante el segundo monitoreo.

**Gráfico 3. Gráfico de la uniformidad de temperatura a 40°C de la Incubadora Quincy Lab 12-140E**

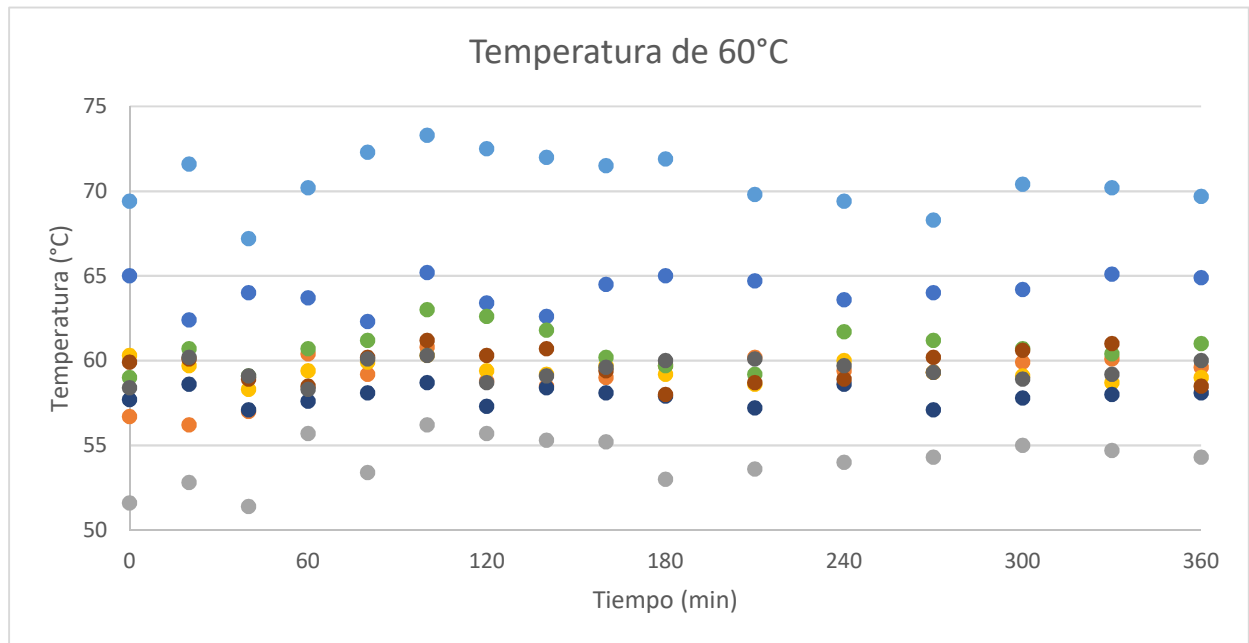


**Fuente:** Elaboración propia basada en el Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las Incubadoras Quincy Lab 12-140E de INFARMA (2017).

En el caso del monitoreo a 40°C, exceptuando el punto 6, la desviación de la temperatura del punto 1 no cumple con el criterio con un máximo de desviación de 2,7°C entre sus mediciones. La temperatura máxima fue de 42,4°C y la mínima de 37°C. El rango de aceptación de temperatura está entre los 38°C y los 42 °C, como se observa algunas de las temperaturas se alejan de dicho rango al registrarse temperaturas menores a 38°C, específicamente en los puntos 3 y 7. Estos se encuentran cerca de la puerta por lo que el desvío podría deberse a mal cerrado de la puerta de la incubadora durante la determinación, fugas de calor o una ventilación no correcta en el equipo.

La posición 6 durante la calificación registró temperatura hasta 20°C más elevadas que el resto de las posiciones, dichas lecturas pueden deberse a que a una mayor temperatura la incubadora no homogenice, no existe una ventilación correcta o que la termocupla de dicho sector no se encontraba en buen estado. Por lo que la calificación a 40°C no finaliza correctamente, se debe realizar un estudio de la razón por la cual en ese punto se dieron temperaturas mayores y someter de nuevo la calificación.

**Gráfico 4. Gráfico de la uniformidad de temperatura a 60°C de la Incubadora Quincy Lab 12-140E**



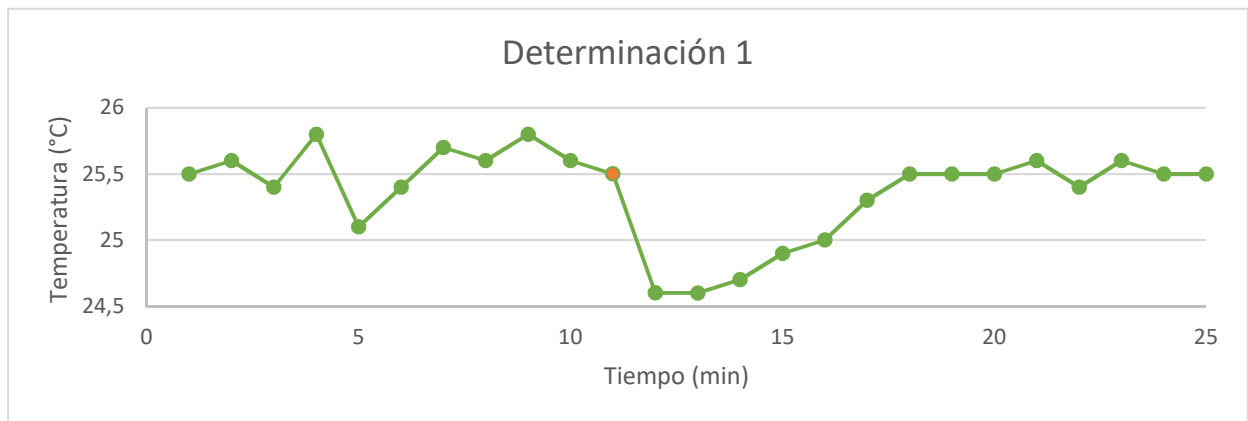
**Fuente:** Elaboración propia basada en el Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las Incubadoras Quincy Lab 12-140E de INFARMA (2017).

La determinación a 60°C indica una distribución de la temperatura no homogénea; por ello, se realiza por 6 horas. El rango de temperatura debería de ir de 58°C a 62°C y en la calificación se registra una temperatura máxima de 73,30°C y una mínima de 51,40°C. La calificación a 40°C podría ser un indicativo que a temperaturas altas la incubadora no es estable, debido a que en la mencionada calificación se ve una discrepancia en las temperaturas registradas en uno de los puntos y en las temperaturas obtenidas a 60°C se encuentran desviaciones desfavorables.

De acuerdo con ASTM Internacional (2016), se verifica operacionalmente el tiempo de recuperación de la temperatura en la incubadora colocando una termocupla a 2,5 cm del centro geométrico de la incubadora, se establece la temperatura y se permite que llegue a estado estacionario, se registra la temperatura por 30 minutos cada minuto, se abre la puerta por un minuto y se cierra para posteriormente medir el tiempo requerido para que la temperatura vuelva a la establecida, el cual debe ser menor a 15 minutos de acuerdo con Valdes y Hardt (2002, p. 8).

En INFARMA el tiempo de recuperación se realiza a 25,5°C después de la calificación de la homogeneidad de temperatura. Por ello, se monitorea la temperatura por 10 minutos, ya que en la prueba de homogeneidad se establece que la temperatura es estable. En el gráfico 5, 6 y 7 se visualizan los resultados de la prueba mencionada y en el Apéndice B se describen los resultados cuantitativos.

**Gráfico 5. Gráfico del tiempo de recuperación de la temperatura de la Incubadora Quincy Lab 12-140E en la Determinación 1**



**Fuente:** Elaboración propia basada en el protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las Incubadoras Quincy Lab 12-140E de INFARMA (2017).

**Gráfico 6. Gráfico del tiempo de recuperación de la temperatura de la Incubadora Quincy Lab 12-140E en la Determinación 2**



**Fuente:** Elaboración propia basada en el Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las Incubadoras Quincy Lab 12-140E de INFARMA (2017).

**Gráfico 7. Gráfico del tiempo de recuperación de la temperatura de la Incubadora Quincy Lab 12-140E en la Determinación 3**



**Fuente:** Elaboración propia basada en el Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de las Incubadoras Quincy Lab 12-140E de INFARMA (2017).

Como se muestra en los gráficos, la incubadora recupera la temperatura en un rango de tiempo de 5 a 7 minutos de manera que se cumple con el criterio de aceptación que indica que la recuperación debe ser menor que los 30 minutos; por lo cual, la prueba se considera procedió satisfactoriamente.

ASTM Internacional (2016) establece que se debe verificar el rango de ventilación en que opera la incubadora. La prueba mencionada se decide omitir ya que la ventilación en una incubadora se encarga de que la temperatura sea homogénea en el equipo, es decir, la ventilación uniforme en la máquina provoca que la temperatura sea de la misma forma en esta, por lo que al realizar la prueba de uniformidad de temperatura se predice indirectamente el rango de ventilación, ya que estos se pueden considerar proporcionales. Debido a los datos obtenidos en la calificación operacional, se ve necesario incluir la prueba de rango de ventilación en el protocolo ya que la temperatura no homogénea dentro de la incubadora podría deberse a una ventilación incorrecta.

Debido a distintos factores no se completa nuevamente la calificación operacional y por tanto no se procedió a realizar la calificación de desempeño. Dicha calificación se realiza exactamente igual que la de operación, solo que con la incubadora con materiales.

### Calificación de los autoclaves

Las autoclaves del laboratorio de INFARMA son verticales, modelo EAC-50F y se utilizan el vapor saturado concentrado bajo altas presiones para realizar esterilización. Se emplean para esterilizar instrumentos con alta resistencia a la compresión y resistencia a vapores a altas temperaturas, de acuerdo con AZZOTA (2017), empresa fabricante.

Ambos autoclaves se posicionan en el suelo y se cargan superiormente, con un rango de visualización de temperatura de entre los 50°C a los 126°C, presión máxima permisible de 0.145 MPa a 0.165 MPa, presión de trabajo de 0.142 MPa. Se calientan por medio de vapor, la cámara de esterilización es de acero inoxidable y con un tamaño de 350 x 520 mm, el tiempo máximo de esterilización es de 99 horas, con diseño de tapa de apertura rápida, sello auto inflado, descarga automática de aire, calefacción eléctrica, fácil operación y bajo mantenimiento, cerraduras abrazaderas de seguridad, con un necesidad eléctrica de 220/240V, peso de 80 Kg y dimensiones de 600 x 580 x 1250 mm. Los componentes y accesorios de los autoclaves se describen en la tabla 23; además, los autoclaves se pueden observar en la figura 8.

**Tabla 23. Componentes y Accesorios de los Autoclaves AZZOTA EAC-50F del Laboratorio de Microbiología de INFARMA.**

Componente
<b>Canastas de esterilización (2)</b>
<b>Manual del usuario (1)</b>
<b>Interruptor de presión y temperatura (1)</b>
<b>Relé de estado sólido (1)</b>
<b>Interruptor basculante (1)</b>
<b>Fusible (1)</b>
<b>Elemento tubular de calefacción eléctrica (2)</b>
<b>Válvula de seguridad de resorte (1)</b>
<b>Válvula de salida de vapor (1)</b>
<b>Manómetro (1)</b>
<b>Anillo de bloque de gel de sílice (1)</b>

**Fuente:** Elaboración propia basada en el manual de los autoclaves (2017).

**Figura 8. Autoclaves del Laboratorio de Microbiología de INFARMA**



**Fuente:** Elaboración propia (2017).

Los instrumentos necesarios para calificar los autoclaves son un multímetro calibrado, cinta métrica certificada, termocuplas calibradas, termohigrómetro y cronómetro calibrados. Los documentos requeridos para dicha finalidad son el manual de usuario del equipo y el instructivo de uso, verificación y limpieza de INFARMA.

Para la revisión de instalación y diseño, como lo indica Sandhya, Bonthagarala, Dharami, y Venkata. (2015, p. 180), se comprueba la existencia de los manuales aportados por el proveedor y el procedimiento interno de verificación. Se observa que los autoclaves posean los componentes y accesorios establecidos, se asegura que el diseño de los equipos cumpla con los estatutos establecidos de Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Ingeniería y que son adecuados para la actividad destinada. También, se analiza el ambiente de instalación de manera que este sea el adecuado al cumplir con lo indicado por el fabricante, se determina que el suministro eléctrico sea el correcto y que la temperatura y humedad relativa estén dentro del rango. Los resultados de la calificación de instalación y diseño se pueden observar en las siguientes tablas.

Los criterios de aceptación se cumplen si se cuenta con la documentación pertinente, si los autoclaves poseen los componentes y accesorios especificados, si el diseño de los equipos cumple con las BP de Manufactura e Ingeniería, si el ambiente de instalación se adapta a las

recomendaciones del fabricante y si es completa, así como los equipos se encuentren conectados a los servicios requeridos para funcionar.

**Tabla 24. Anexo 1 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de material de trabajo: Comprobación de documentación**

Documento	Presente / Ausente	Ubicación	Observaciones	Conforme/ No conforme
Manuales aportados por el fabricante/vendedor	Presente	Laboratorio de Microbiología	Los manuales los posee el encargado de microbiología.	Conforme
Procedimiento interno de verificación	Presente	Laboratorio de Microbiología	Se posee el procedimiento de verificación.	Conforme

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de los Autoclaves AZZOTA EAC-50F de INFARMA (2017).

**Tabla 25. Anexo 2 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de material de trabajo: Comprobación de componentes y accesorios**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
Canastas de esterilización	Conforme	Se encuentran 2 canastas.
Manual de usuario	Conforme	El quipo posee el manual.
Interruptor de presión y temperatura	Conforme	Se observa el interruptor en el panel.
Relé de estado sólido	Conforme	Se encuentra el relé.
Interruptor basculante	Conforme	Se observa el interruptor.
Fusible	Conforme	Se encuentra el fusible.
Elemento tubular de calefacción eléctrica	Conforme	Se observa en la zona inferior del autoclave.
Válvula de seguridad de resorte	Conforme	Se observa en la zona superior del autoclave.
Válvula de salida de vapor	Conforme	Se observa en la zona superior del autoclave.
Manómetro	Conforme	El manómetro se encuentra en el panel.
Anillo de bloqueo de gel de sílice	Conforme	Se observa el anillo.

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de los Autoclaves AZZOTA EAC-50F de INFARMA (2017).

**Tabla 26. Anexo 3 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de material de trabajo: Evaluación de idoneidad del diseño del equipo**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
El diseño del equipo no dificulta su limpieza, montaje, y mantenimiento	Conforme	No se dificulta la limpieza, montaje o mantenimiento.

Los materiales de construcción del equipo no desprenden partículas	Conforme	No desprende partículas.
El interior del equipo no presenta exposición de materiales de construcción	Conforme	No existe exposición de material.

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de los Autoclaves AZZOTA EAC-50F de INFARMA (2017).

**Tabla 27. Anexo 4 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de material de trabajo: Evaluación de la idoneidad del ambiente seleccionado para la instalación de la incubadora**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
El área de instalación es un cuarto limpio apto para la determinación de pruebas microbiológicas	Conforme	La zona es apta para microbiología.
El área de instalación está provista de aire filtrado HVAC	Conforme	Posee aire filtrado HVAC.
Suministro de electricidad de 220/240 V	Conforme	El voltaje que llega al autoclave es de 217V.
Temperatura ambiente entre 5-40 °C	Conforme	La temperatura es de 23°C.
Humedad relativa $\leq$ 85%	Conforme	La humedad es de 48.8%.
La presión atmosférica está entre 70-106 KPa	Conforme	La presión atmosférica es de 106 KPa.
La temperatura de trabajo es alrededor de 0.142 MPa	Conforme	Se opera a una temperatura cercana a 0.142 MPa de trabajo.
Visibilidad adecuada del equipo y su entorno	Conforme	La visibilidad es adecuada.
El espacio de trabajo permite al operario moverse y manipular el equipo cómodamente	Conforme	La movilidad y manipulación se realiza cómodamente.

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de los Autoclaves AZZOTA EAC-50F de INFARMA (2017).

**Tabla 28. Anexo 5 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de material de trabajo: Comprobación de la correcta instalación del equipo**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
El autoclave se encuentra instalado de manera tal que se evite la posibilidad de contaminación en el laboratorio	Conforme	Se evita la posibilidad de contaminación.
La instalación del autoclave no obstaculiza los movimientos del personal ni dificulta el flujo de materiales	Conforme	El flujo de personal y material es adecuado.
La instalación del autoclave no interfiere con la limpieza del área en donde se encuentra instalado	Conforme	No se interfiere la limpieza.
El autoclave se encuentra nivelado	Conforme	El autoclave se encuentra nivelada.
La tapa del autoclave cierra correctamente	Conforme	Cierra completo.
Las canastas calzan correctamente en el autoclave	Conforme	Las dos canastas calzan.
El autoclave se encuentra conectado a un suministro de energía de 220/240 V	Conforme	El tomacorriente suministra 220V.
El interruptor de desconexión del autoclave está instalado en el interior del edificio a una distancia de al menos 1 metro del autoclave	No Conforme	El interruptor se encuentra a 38 cm.
El interruptor de desconexión del autoclave se encuentra a 1.2 m por encima del suelo	No Conforme	El interruptor se encuentra a 64 cm.
Los cables de alimentación se encuentran firmemente fijados en el interior del edificio	Conforme	Los cables están fijos.
El autoclave está colocado en una amplia habitación independiente con una buena ventilación y un suelo liso	Conforme	La habitación donde se encuentra es amplia.
En el sitio en donde se encuentra el autoclave ningún otro producto o productos cáusticos se almacenan	Conforme	No existen productos cáusticos cerca.
El equipo está en una posición en la que puede funcionar y desconectarse con comodidad	Conforme	La posición es idónea para el funcionamiento y desconexión.
No se encuentran objetos a un diámetro de 60 cm alrededor de la autoclave	Conforme	No se encuentran objetos a un diámetro de 60 cm.
El fusible, el tubo de calefacción, relé de estado sólido, manómetro, válvula de seguridad y anillo de cierre están posicionados de manera que puedan ser desmontados e instalados fácilmente	Conforme	Los componentes se pueden montar y desmontar satisfactoriamente.
El autoclave está colocado convenientemente de manera tal que se pueda hacer una limpieza de alcantarillado	Conforme	Existe alcantarillado.
El autoclave posee una conexión a tierra	Conforme	Se encuentra la conexión a tierra.
El autoclave permanece permanentemente conectado a un suministro eléctrico de 110 V	No Conforme	El autoclave se desconecta si no se utiliza.

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de los Autoclaves AZZOTA EAC-50F de INFARMA (2017).

**Tabla 29. Anexo 3 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de desechos: Evaluación de idoneidad del diseño del equipo**

Documento	Presente / Ausente	Ubicación	Observaciones	Conforme/ No conforme
Manuales aportados por el fabricante/vendedor	Presente	Laboratorio de Microbiología	El fabricante aporta el manual de uso.	Conforme
Procedimiento interno de verificación	Presente	Laboratorio de Microbiología	El encargado de microbiología posee el procedimiento de verificación.	Conforme

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de los Autoclaves AZZOTA EAC-50F de INFARMA (2017).

**Tabla 30. Anexo 2 del protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de desechos: Comprobación de componentes y accesorios**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
Canastas de esterilización	Conforme	El autoclave posee dos canastas.
Manual de usuario	Conforme	El manual se encuentra.
Interruptor de presión y temperatura	Conforme	Se observa el interruptor en el panel.
Relé de estado sólido	Conforme	Se encuentra el relé.
Interruptor basculante	Conforme	El interruptor se encuentra en el panel.
Fusible	Conforme	Se encuentra el fusible.
Elemento tubular de calefacción eléctrica	Conforme	La calefacción se encuentra en el inferior del autoclave.
Válvula de seguridad de resorte	Conforme	La válvula se encuentra en la zona superior.
Válvula de salida de vapor	Conforme	La válvula se observa en el superior.
Manómetro	Conforme	El manómetro está en el panel.
Anillo de bloqueo de gel de sílice	Conforme	Se encuentra el anillo.

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de los Autoclaves AZZOTA EAC-50F de INFARMA (2017).

**Tabla 31. Anexo 3 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de desechos: Evaluación de idoneidad del diseño del equipo**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
El diseño del equipo no dificulta su limpieza, montaje, y mantenimiento	Conforme	La limpieza, montaje y mantenimiento no se dificulta.
Los materiales de construcción del equipo no desprenden partículas	Conforme	No desprende partículas.

El interior del equipo no presenta exposición de materiales de construcción	Conforme	No se expone material en el interior.
---	----------	---------------------------------------

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de los Autoclaves AZZOTA EAC-50F de INFARMA (2017).

**Tabla 32. Anexo 4 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Autoclave de desechos: Evaluación de la idoneidad del ambiente seleccionado para la instalación de los Autoclaves**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
El área de instalación es un cuarto limpio apto para la determinación de pruebas microbiológicas	Conforme	La zona es apta para microbiología.
El área de instalación está provista de aire filtrado HVAC	Conforme	El área posee sistema HVAC.
Suministro de electricidad de 220/240 V	Conforme	El voltaje que llega al autoclave es de 219,1.
Temperatura ambiente entre 5-40 °C	Conforme	La temperatura es de 23°C.
Humedad relativa ≤ 85%	Conforme	La humedad es de 48.8%.
La presión atmosférica está entre 70-106 KPa	Conforme	La presión atmosférica es de 106 KPa.
La temperatura de trabajo es alrededor de 0.142 MPa	Conforme	La temperatura de trabajo se adecua a una presión de 0.142 MPa.
Visibilidad adecuada del equipo y su entorno	Conforme	La visibilidad es adecuada.
El espacio de trabajo permite al operario moverse y manipular el equipo cómodamente	Conforme	El espacio es idóneo para moverse y la manipulación del equipo.

**Fuente:** Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño de los Autoclaves AZZOTA EAC-50F de INFARMA, (2017).

**Tabla 33. Anexo 5 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Autoclave de Desechos: Comprobación de la Correcta Instalación del Equipo.**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
El autoclave se encuentra instalada de manera tal que se evite la posibilidad de contaminación en el laboratorio	Conforme	Evita la contaminación.
La instalación del autoclave no obstaculiza los movimientos del personal ni dificulta el flujo de materiales	Conforme	No se obstaculiza el flujo.
La instalación del autoclave no interfiere con la limpieza del área en donde se encuentra instalado	Conforme	La limpieza no se interfiere por el autoclave.
El autoclave se encuentra nivelada	Conforme	La nivelación es adecuada.
La tapa del autoclave cierra correctamente	Conforme	Se cierra por completo.
Las canastas calzan correctamente en el autoclave	Conforme	Las dos canastas calzan.
El autoclave se encuentra conectada a un suministro de energía de 220/240 V	Conforme	El tomacorriente es 220V.
El interruptor de desconexión del autoclave está instalado en el interior del edificio a una distancia de al menos 1 metro del autoclave	No Conforme	El interruptor se encuentra a 30 cm.
El interruptor de desconexión del autoclave se encuentra a 1.2 m por encima del suelo	No Conforme	El interruptor se encuentra a 60 cm.
Los cables de alimentación se encuentran firmemente fijados en el interior del edificio	Conforme	Se encuentran fijos.
El autoclave está colocado en una amplia habitación independiente con una buena ventilación y un suelo liso	Conforme	La habitación cumple con las especificaciones.
En el sitio en donde se encuentra el autoclave ningún otro producto o productos cáusticos se almacenan	Conforme	No se encuentran productos cáusticos.

El equipo está en una posición en la que puede funcionar y desconectarse con comodidad	Conforme	Se puede conectar y desconectar cómodamente.
No se encuentran objetos a un diámetro de 60 cm alrededor de la autoclave	Conforme	No se encuentran objetos al diámetro especificado.
El fusible, el tubo de calefacción, relé de estado sólido, manómetro, válvula de seguridad y anillo de cierre están posicionados de manera que puedan ser desmontados e instalados fácilmente	Conforme	Los componentes se pueden montar y desmontar fácilmente.
El autoclave está colocado convenientemente de manera tal que se pueda hacer una limpieza de alcantarillado	Conforme	Existe alcantarillado.
El autoclave posee una conexión a tierra	Conforme	Se encuentra la conexión a tierra.
El autoclave permanece permanentemente conectado a un suministro eléctrico de 110 V	No Conforme	El autoclave se desconecta si no se utiliza.

**Fuente:** Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño de los Autoclaves AZZOTA EAC-50F de INFARMA, (2017).

En el anexo 5 de ambos autoclaves se observan inconformidades, dichas se refieren a la ubicación del interruptor y el conectado permanente de los autoclaves, para corregirlo dichas se va a reubicar los autoclaves para que estén a la distancia adecuada del interruptor y se va a mantener la conexión permanente de los mismos. En cuando a la altura del interruptor con respecto al suelo, se mantiene de igual forma ya que se considera no representa un peligro para la calidad de las esterilizaciones.

La calificación operacional en primera instancia se realiza al asegurar que los componentes funcionen adecuadamente y manipulando los controles de los equipos para observar que las operaciones resultantes sean las esperadas. Los resultados de este punto de la calificación operacional son los correctos por lo que se concluye este apartado correctamente y se pueden observar en la figura 34 y 35.

**Tabla 34. Anexo 6 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Autoclave de Material de Trabajo: Verificación de los Parámetros Operacionales.**

<b>Especificación</b>	<b>Conforme / No Conforme</b>	<b>Observaciones</b>
El indicador de presión tiene un rango de -0.1 a 0.3 MPa	No Conforme	El rango es de -0,1 a 0,4 MPa.
Antes de la apertura de la tapa el indicador de la presión está en cero	Conforme	El indicador está en cero.
Al girar el volante hacia la izquierda varias veces en determinado momento no se mueve más	Conforme	El volante no se mueve más.
Al levantar el pasador de seguridad en la columna de la base izquierda y al empujar la viga a la derecha se abre la tapa	Conforme	Se logra abrir la tapa.
Al presionar ON en el panel de control se advertirá que no hay presión en el autoclave y la luz de bajo nivel de agua se encenderá	Conforme	Se observa que no hay presión y se enciende la luz,
Al agregar 8L de agua purificada se puede ver que se enciende el indicador del nivel de agua	Conforme	El indicador se enciende.
Cuando el nivel de agua es bajo se encenderá el indicador "low" (de color rojo)	Conforme	La luz roja se observa con bajo nivel de agua.
Al agregar más agua y superar el nivel de agua bajo, el indicador "low" se apaga	Conforme	La luz se apaga.
Al seguir agregando agua y esta alcance el nivel alto, se enciende el indicador "high"	Conforme	Al agregar más agua la luz se enciende.
Si se excede el contenido de agua, el exceso se depositará en el recipiente interior	Conforme	Se observa el exceso en el recipiente.
En caso de exceder el contenido de agua, al abrir la válvula de ventilación el exceso de agua se puede descargar	Conforme	El exceso se descarta mediante la válvula.
Las cestas de esterilización calzan correctamente en el autoclave	Conforme	Las dos calzan.

Al empujar la viga a la columna de soporte de la izquierda, esta entra completamente dentro de la columna del tanque y queda bloqueada por el pasador de seguridad manual	Conforme	Se bloquea el pasador.
Al girar el volante hacia la derecha el autoclave queda sellada completamente	Conforme	Se logra sellar completamente.
La ventana de lectura digital superior de color rojo muestra la temperatura de trabajo	Conforme	La ventana superior indica la temperatura de trabajo.
La ventana de lectura digital inferior de color verde muestra la temperatura y el tiempo ajustado	Conforme	La ventana inferior muestra los parámetros ajustables.
Al pulsar la tecla de confirmación se activa el sistema de ajuste de configuración parpadeando la ventana de lectura digital inferior (verde)	Conforme	El sistema se activa.
Al presionar la tecla de aumento la temperatura aumenta	Conforme	La temperatura aumenta.
Al presionar la tecla de descenso la temperatura desciende	Conforme	La temperatura desciende.
Al presionar la tecla de confirmación la temperatura se establece	Conforme	Se establece la temperatura.
Al presionar una vez más la tecla de confirmación se cambia la configuración a ajuste del tiempo y debe parpadear	Conforme	La configuración cambia.
Al presionar la tecla de aumento el tiempo aumenta	Conforme	El tiempo aumenta.
Al presionar la tecla de descenso el tiempo desciende	Conforme	El tiempo desciende.
Al presionar de nuevo la tecla de confirmación el tiempo se establece	Conforme	El tiempo se establece.
Si se presiona nuevamente la tecla de confirmación la ventana de lectura digital inferior (verde) parpadea	Conforme	La ventana verde parpadea.
Al presionar la tecla de cambio se pueden reajustar la temperatura y el tiempo	Conforme	Se puede reajustar temperatura y tiempo.

Al establecer la temperatura y el tiempo la luz de indicación de calefacción se enciende (luz verde)	Conforme	Se enciende la luz verde.
La luz de indicación de calefacción se apaga cuando la temperatura llega al valor establecido	Conforme	La luz se apaga.
El tiempo empezara a ir en retroceso una vez alcanzada la temperatura establecida	Conforme	El tiempo comienza a disminuir.
Al terminar la esterilización el sistema de calefacción se cerrará automáticamente	Conforme	El sistema se bloquea automáticamente.
Cuando el tiempo termine el panel de control cambia automáticamente a fin	Conforme	El ciclo finaliza.
Al pulsar OFF en el interruptor se corta la alimentación	Conforme	Se apaga el autoclave.
El puntero del manómetro va regresando a cero	Conforme	La presión comienza a disminuir.
Cuando el puntero del manómetro está en cero, al abrir la válvula de drenaje el vapor residual sale	Conforme	Se logra drenar el vapor.
Al girar el volante hacia la izquierda varias veces en determinado momento no se mueve más	Conforme	No se mueve más en determinado momento.
Al levantar el pasador de seguridad en la columna de la base izquierda y al empujar la viga a la derecha se abre la tapa	Conforme	Se logra abrir la tapa.

**Fuente:** Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño de los Autoclaves AZZOTA EAC-50F de INFARMA, (2017).

**Tabla 35. Anexo 6 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Autoclave de Desecho: Verificación de los Parámetros Operacionales.**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
El indicador de presión tiene un rango de -0.1 a 0.3 MPa	No Conforme	El rango es de -0,1 a 0,4 MPa.

Antes de la apertura de la tapa el indicador de la presión está en cero	Conforme	El indicador está en cero.
Al girar el volante hacia la izquierda varias veces en determinado momento no se mueve más	Conforme	No se mueve más en determinado momento.
Al levantar el pasador de seguridad en la columna de la base izquierda y al empujar la viga a la derecha se abre la tapa	Conforme	La tapa se abre.
Al presionar ON en el panel de control se advertirá que no hay presión en el autoclave y la luz de bajo nivel de agua se encenderá	Conforme	Se indica que no hay presión y la luz de nivel de agua se enciende.
Al agregar 8L de agua purificada se puede ver que se enciende el indicador del nivel de agua	Conforme	La luz se enciende.
Cuando el nivel de agua es bajo se encenderá el indicador "low" (de color rojo)	Conforme	La luz roja se enciende.
Al agregar más agua y superar el nivel de agua bajo, el indicador "low" se apaga	Conforme	La luz roja se apaga.
Al seguir agregando agua y esta alcance el nivel alto, se enciende el indicador "high"	Conforme	Se enciende el indicador de exceso de agua.
Si se excede el contenido de agua, el exceso se depositará en el recipiente interior	Conforme	El exceso se deposita en el recipiente.
En caso de exceder el contenido de agua, al abrir la válvula de ventilación el exceso de agua se puede descargar	Conforme	El exceso de agua se logra drenar.
Las cestas de esterilización calzan correctamente en el autoclave	Conforme	Las dos canastas calzan.
Al empujar la viga a la columna de soporte de la izquierda, esta entra completamente dentro de la columna del tanque y queda bloqueada por el pasador de seguridad manual	Conforme	La viga se bloquea con el pasador.
Al girar el volante hacia la derecha el autoclave queda sellada completamente	Conforme	Se sella.

La ventana de lectura digital superior de color rojo muestra la temperatura de trabajo	Conforme	La ventana muestra la temperatura de trabajo.
La ventana de lectura digital inferior de color verde muestra la temperatura y el tiempo ajustado	Conforme	La ventana muestra los parámetros ajustables.
Al pulsar la tecla de confirmación se activa el sistema de ajuste de configuración parpadeando la ventana de lectura digital inferior (verde)	Conforme	Se activa el sistema.
Al presionar la tecla de aumento la temperatura aumenta	Conforme	La temperatura aumenta.
Al presionar la tecla de descenso la temperatura desciende	Conforme	La temperatura desciende.
Al presionar la tecla de confirmación la temperatura se establece	Conforme	La temperatura se establece.
Al presionar una vez más la tecla de confirmación se cambia la configuración a ajuste del tiempo y debe parpadear	Conforme	La configuración cambia para ajustar el tiempo.
Al presionar la tecla de aumento el tiempo aumenta	Conforme	El tiempo aumenta.
Al presionar la tecla de descenso el tiempo desciende	Conforme	El tiempo disminuye.
Al presionar de nuevo la tecla de confirmación el tiempo se establece	Conforme	Se establece el tiempo.
Si se presiona nuevamente la tecla de confirmación la ventana de lectura digital inferior (verde) parpadea	Conforme	La ventana parpadea.
Al presionar la tecla de cambio se pueden reajustar la temperatura y el tiempo	Conforme	Se logra reajustar la temperatura y el tiempo.
Al establecer la temperatura y el tiempo la luz de indicación de calefacción se enciende (luz verde)	Conforme	Se enciende la luz verde.
La luz de indicación de calefacción se apaga cuando la temperatura llega al valor establecido	Conforme	La luz se apaga.

El tiempo empezara a ir en retroceso una vez alcanzada la temperatura establecida	Conforme	El tiempo comienza a disminuir.
Al terminar la esterilización el sistema de calefacción se cerrará automáticamente	Conforme	El sistema se cierra completamente.
Cuando el tiempo termine el panel de control cambia automáticamente a fin	Conforme	El ciclo llega a su fin.
Al pulsar OFF en el interruptor se corta la alimentación	Conforme	Se corta la luz de alimentación.
El puntero del manómetro va regresando a cero	Conforme	La presión disminuye hasta cero.
Cuando el puntero del manómetro está en cero, al abrir la válvula de drenaje el vapor residual sale	Conforme	Se puede drenar el vapor.
Al girar el volante hacia la izquierda varias veces en determinado momento no se mueve más	Conforme	No se mueve más en determinado momento.
Al levantar el pasador de seguridad en la columna de la base izquierda y al empujar la viga a la derecha se abre la tapa	Conforme	Se logra abrir la tapa.

**Fuente:** Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño de los Autoclaves AZZOTA EAC-50F de INFARMA, (2017).

En cuanto al anexo 6, el rango de presión del manómetro no es el mismo que el que indica el fabricante, dicha inconformidad no representa una posibilidad en la inconformidad de las esterilizaciones por lo que no se considera crítico. En este caso el fabricante puede basar el manual que provee en autoclaves similares.

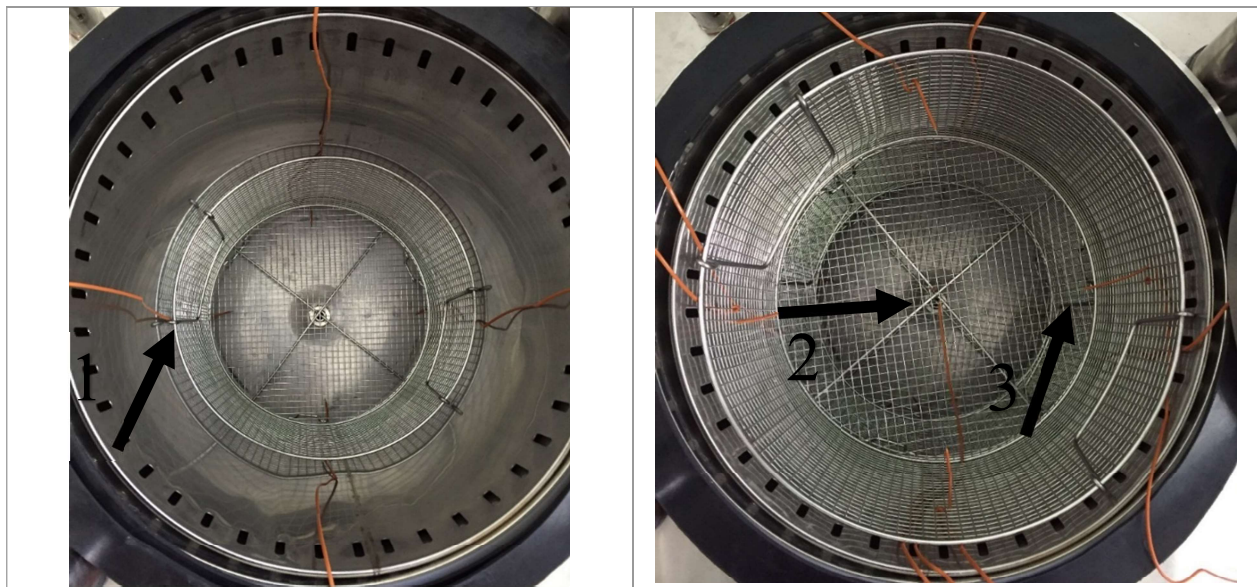
Según Gupta y Shukshith (2016), a un autoclave se le debe hacer la prueba de uniformidad de temperatura y la prueba con indicadores químicos. ISO 17664 (2006b) indica que se debe desafiar microbiológicamente a los autoclaves con bioindicadores, en el caso de las autoclaves se realizan las pruebas mencionadas y además se monitorea la presión y tiempo durante los ciclos de la calificación con los autoclaves vacíos. El procedimiento operacional de calificación se realiza colocando termocuplas en el centro y esquinas de los autoclaves, para cada sensor adyacente se coloca un bioindicador y el indicador químico o de Bowie Dick se posiciona en el estante inferior

del autoclave justo por encima del punto de drenaje. Los ciclos de calificación se realizan a 121°C durante 15 minutos, 126°C por 10 minutos y 134°C con un tiempo de 3 minutos como lo indica ISO 11134 (2003c).

Los criterios se cumplen si el tiempo mostrado en el panel de control una vez alcanzada la temperatura es el mismo que el cronometrado, si la temperatura mostrada en el panel no difiere en  $-0/+3^{\circ}\text{C}$  de la monitoreada de acuerdo al fabricante, y de acuerdo a ISO 17665 (2006b) la temperatura en cada punto no puede fluctuar en  $\pm 1^{\circ}\text{C}$  y la temperatura de todos los puntos no puede fluctuar entre sí en  $\pm 2^{\circ}\text{C}$ . En cuanto a la presión está no debe variar durante el ciclo en 10 bar/minuto, los bioindicadores deben ser desactivados para el desafío microbiológico y el indicador químico debe cambiar de color a marrón-negro para comprobar la esterilización. Los resultados de estas pruebas se pueden observar en los siguientes gráficos.

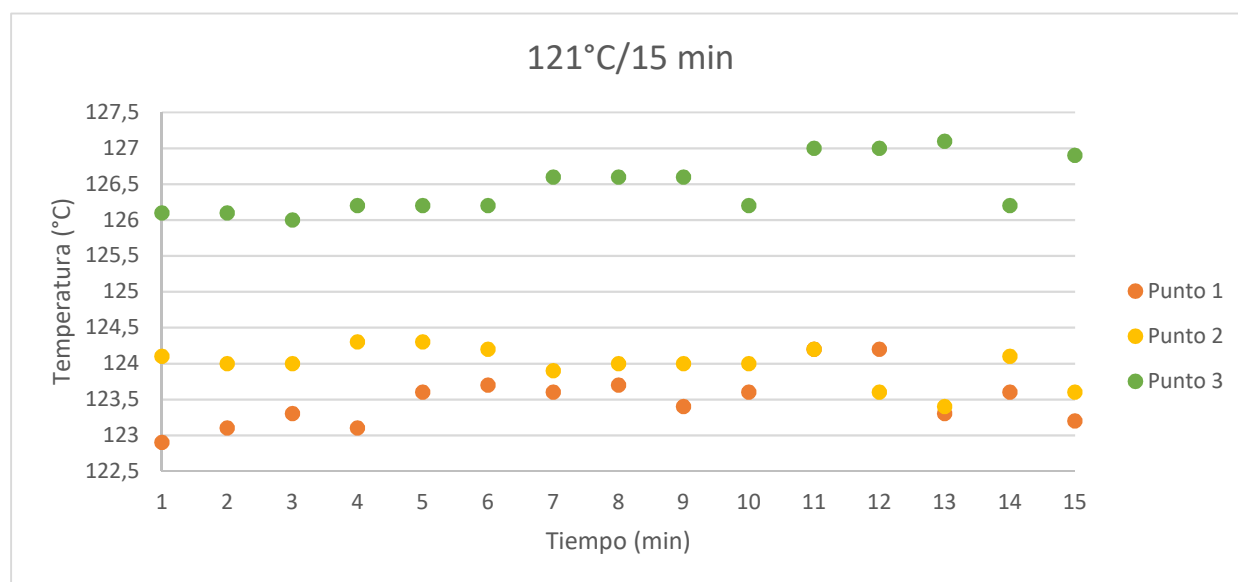
Para efectos del trabajo de investigación se realiza la verificación del tiempo de ciclo y el monitoreo de temperatura y presión, esto debido a que los proveedores de los indicadores químicos y biológicos realizan la entrega de los mismos semanas después de la entrega del trabajo final. La posición de las termocuplas en los autoclaves se visualizan en la figura 9.

**Figura 9. Posición de las Termocuplas en los Autoclaves De Presión Vertical AZZOTA EAC-50F**



**Fuente:** Elaboración propia (2017).

**Gráfico 6. Verificación operacional de la distribución de temperatura, presión constante y tiempo de ciclo del Autoclave de presión vertical AZZOTA EAC-50F a 121°C y 15 minutos del Autoclave material de trabajo**



**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño de los Autoclaves AZZOTA EAC-50F de INFARMA (2017).

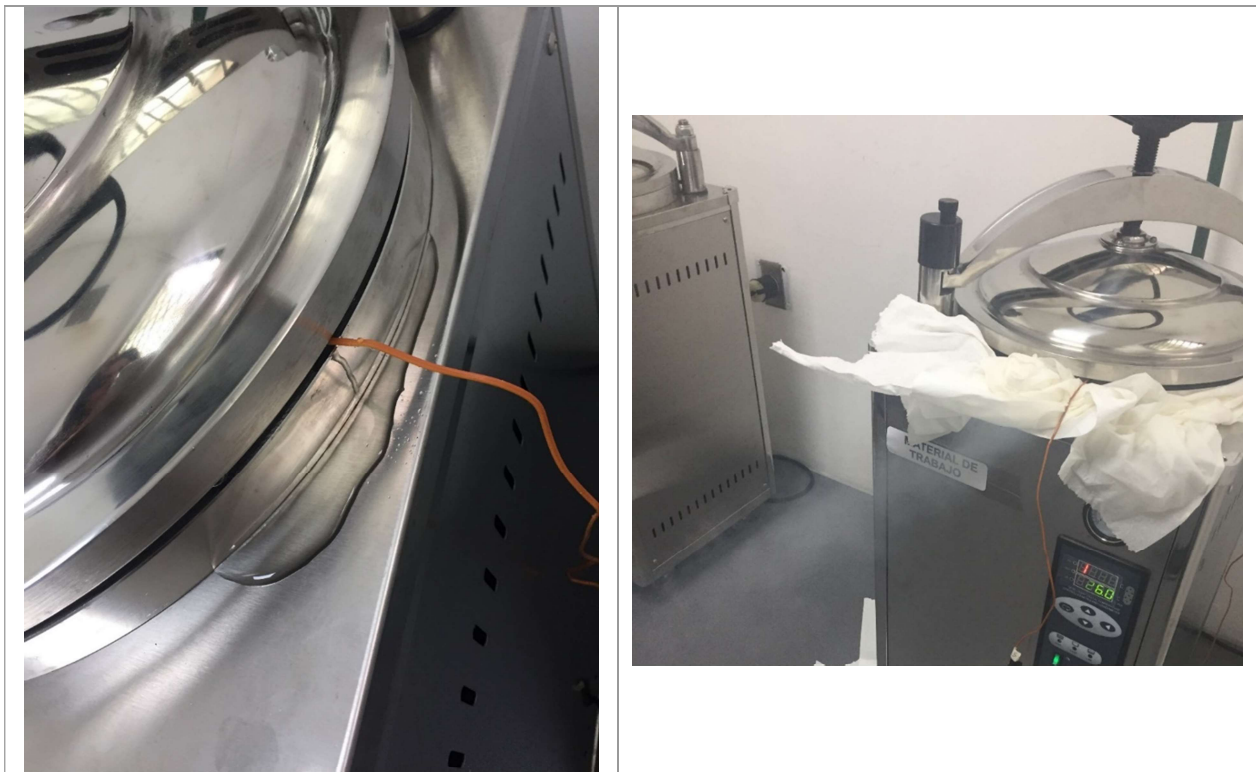
El autoclave de material de trabajo se colocó a 121°C por 20 minutos; se llegó a 121°C y se permitió una estabilización de 5 minutos para posteriormente monitorear la temperatura. El tiempo del ciclo del panel de control y el monitoreado no varía, resultando en la conformidad del criterio de aceptación. También, se obtuvieron resultados positivos en las mediciones de un mismo punto, ya que no sobrepasan el  $\pm 1^\circ\text{C}$  y la presión se mantuvo constante durante todo el ciclo. Se encontraron inconformidades al haber una incongruencia de más de  $\pm 3^\circ\text{C}$  en la temperatura mostrada en el panel con respecto a las registradas; además, las temperaturas entre todos los puntos varían en más de  $2^\circ\text{C}$ . Originalmente, en la prueba de ISO 17665, son 9 puntos de monitoreo de temperatura; pero, se consideró adecuado para INFARMA realizar la prueba con 3 termocuplas, 1 en cada nivel del autoclave. Los resultados cuantitativos se pueden consultar en el Apéndice C.

La hermeticidad de los autoclaves debe comprobarse de acuerdo con lo indicado por Gupta y Shukshith (2016) y Cerra et al (2013). En el caso de los autoclaves del laboratorio de INFARMA, no se puede generar un vacío, por lo que la prueba de hermeticidad no procede. La hermeticidad se comprueba durante la prueba de distribución de temperatura en la que simultáneamente se monitorea la presión durante los ciclos, verificándose que esta se mantenga constante durante el

tiempo de ciclo a menos que se abran las válvulas de escape. Al mantenerse una presión constante se ratifica que los autoclaves no poseen fugas o escapes significativos de presión.

Al empezar la calificación a las dos temperaturas restantes, agua y vapor se empieza a fugar por medio de los sitios en donde se colocan las termocuplas, dichos problemas se muestran en la figura 10. Debido a ello la calificación no pudo concluir, ya que la fuga era tal que el autoclave no logra llegar a las temperaturas especificadas. INFARMA debe buscar un método adecuado para realizar el mapeo de temperaturas.

**Figura 10. Fuga de aire y agua en el Autoclave de presión vertical AZZOTA EAC-50F de material de trabajo**



**Fuente:** Elaboración propia (2017).

La calificación de desempeño de los autoclaves en cuanto a las pruebas y determinaciones es exactamente igual a la operacional, pero con los autoclaves cargados. Presentados los resultados del proceso calificación de los autoclaves, se establece que esta no se puede realizar debido a que el método utilizado no es el adecuado. Se debe proceder de nuevo con la prueba de manera que el autoclave no tenga fugas.

### Calificación de la cámara de flujo laminar

La cámara de flujo laminar es calificada por OPIA. Por ello, al igual que el Sistema HVAC, se cuenta con las pruebas realizadas, pero no con los resultados. OPIA somete a la cámara de flujo laminar al estudio del adecuado diseño e instalación, así como a la determinación de la velocidad y volumen de flujo de aire, el conteo de partículas no viables y viables y a la prueba de integridad de filtros con los criterios de aceptación indicados por la Norma ISO 14644.

### Calificación del refrigerador

El refrigerador de INFARMA es automático, color gris de 546 x 1642 x 645 mm, de 51 Kg de peso modelo WRT093DBLS marca White-Westinghouse. Con un volumen de 63,08 L en el congelador y 191, 92 L en la zona de refrigeración, requiere un suministro eléctrico de 115 V. Los componentes y accesorios el refrigerador se enlistan en la tabla 36. El refrigerador es el visualizado en la figura 11.

**Tabla 36. Componentes y accesorios del Refrigerador White-Westinghouse modelo WRT093DBLS del Laboratorio de Microbiología de INFARMA**

Componente
<b>Parrilla del congelador</b>
<b>Control de temperatura del congelador</b>
<b>Caja del refrigerador</b>
<b>Control de temperatura del refrigerador</b>
<b>Parrillas del refrigerador</b>
<b>Ductos de aire</b>
<b>Cubierta del área de vegetales</b>
<b>Área para vegetales</b>
<b>Pata de altura ajustable</b>
<b>Anaqueles superiores</b>
<b>Anaqueles intercambiables</b>
<b>Anaqueles para usos variables</b>
<b>Anaqueles para botellas</b>

**Fuente:** Elaboración propia basada en el manual del refrigerador (2017).

**Figura 11. Refrigerador del Laboratorio de Microbiología de INFARMA**



**Fuente:** Elaboración propia, (2017).

Se utiliza un multímetro calibrado, cinta métrica certificada, termocuplas, cronómetro calibrado, el instructivo de uso, limpieza y verificación realizado por INFARMA y el manual de usuario para la calificación del refrigerador. Los resultados de la calificación de diseño e instalación se presentan en las siguientes figuras, este apartado de la calificación se basa en la comprobación de la portación de los manuales aportados por el fabricante y el procedimiento interno de verificación, se comprueba la existencia de los componentes y accesorios que debería poseer el equipo, se comprueba la asertividad del diseño según las BP de Manufactura e Ingeniería, se analiza que el ambiente de instalación sea el adecuado según el proveedor, la electricidad del área debe ser la adecuada además de la temperatura y humedad relativa de la zona.

La instalación debe ser completa según lo especificado y el refrigerador debe estar nivelado. Los criterios se cumplen si se cuenta con la documentación requerida, si los componentes y

accesorios se encuentran, si el diseño cumple con las BP de manufactura e ingeniería, si el ambiente es el adecuado, si la instalación es completa y si el refrigerador cuenta con los servicios pertinentes.

**Tabla 37. Anexo 1 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse: Comprobación de Documentación.**

Documento	Presente / Ausente	Ubicación	Observaciones	Conforme/ No conforme
Manuales aportados por el fabricante/vendedor	Presente	Laboratorio de Microbiología	Se tiene a mano el manual del fabricante.	Conforme
Procedimiento interno de verificación	Presente	Laboratorio de Microbiología	Se posee el procedimiento de verificación.	Conforme

**Fuente:** Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse, (2017).

**Tabla 38. Anexo 2 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse: Comprobación de Componentes y Accesorios.**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
Parrilla del congelador	Conforme	Se observa la parrilla.
Control de temperatura del congelador	Conforme	Se observa el control.
Control de temperatura del refrigerador	Conforme	Se observa el control.
Parrillas del refrigerador	Conforme	Se poseen las parrillas.
Ductos de aire	Conforme	Se visualizan los ductos.
Cubierta del área de vegetales	Conforme	Presente la cubierta.
Área de vegetales	Conforme	El área se encuentra en la zona inferior.
Pata de altura ajustable	Conforme	La pata se puede ajustar.
Anaqueles superiores	Conforme	Presentes.
Anaqueles para huevo	Conforme	Presentes.
Anaqueles intercambiables	Conforme	Se pueden intercambiar anaqueles.
Anaqueles para usos variables	Conforme	Presentes.
Anaqueles para botellas	Conforme	Presente.

**Fuente:** Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse, (2017).

**Tabla 39. Anexo 3 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse: Evaluación de Idoneidad del Diseño del Equipo.**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
El diseño del equipo no dificulta su limpieza, montaje, y mantenimiento	Conforme	Se puede limpiar, montar y brindar mantenimiento.
Los materiales de construcción del equipo no desprenden partículas	Conforme	No desprenden partículas.
El interior del equipo no presenta exposición de materiales de construcción	Conforme	No se observa dicha exposición.

**Fuente:** Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse, (2017).

**Tabla 40. Anexo 4 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse Evaluación de la Idoneidad del Ambiente Seleccionado para la Instalación de Refrigerador.**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
El área de instalación es un cuarto limpio apto para la determinación de pruebas microbiológicas	Conforme	Apto para microbiología.
El área de instalación está provista de aire filtrado HVAC	Conforme	Área con sistema HVAC.
Suministro de electricidad de 115 V	Conforme	El voltaje es 115.9V.
Temperatura ambiente	Conforme	La temperature es 22,5°C.
Humedad relativa	Conforme	La humedad es 49,9%.
Visibilidad adecuada del equipo y su entorno	Conforme	El equipo es visible.
El espacio de trabajo permite al operario moverse y manipular el equipo cómodamente	Conforme	El espacio es el correcto.

**Fuente:** Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse, (2017).

**Tabla 41. Anexo 5 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse: Comprobación de la Correcta Instalación del Equipo.**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
La refrigeradora se encuentra instalada de manera tal que se evite la posibilidad de contaminación en el laboratorio	Conforme	Se evita la contaminación.
La instalación de la refrigeradora no obstaculiza los movimientos del personal ni dificulta el flujo de materiales	Conforme	No se obstaculizan dichos parámetros.
La instalación de la refrigeradora no interfiere con la limpieza del área en donde se encuentra instalado	Conforme	No interfiere con la limpieza.
La refrigeradora se encuentra nivelada	No Conforme	El refrigerador no está nivelado.
La puerta de la refrigeradora cierra correctamente	Conforme	Se cierra completamente.
Las canastas calzan correctamente en la refrigeradora	Conforme	Las canastas calzan correctamente.
La refrigeradora se encuentra conectada a un suministro de energía de 115 V	Conforme	El suministro eléctrico es de 115,9V.
El refrigerador debe ser enchufado a su propio tomacorriente eléctrico individual de tres alveolos.	Conforme	Posee su propio tomacorriente eléctrico individual de tres alveolos.
No usa un cordón de extensión ni un adaptador	No Conforme	El refrigerador se conecta a una extensión.
No se enchufa a un tomacorriente controlado por un interruptor de pared o de cordón.	No Conforme	Se enchufa a un tomacorriente conectado de una extensión.

**Fuente:** Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse, (2017).

El refrigerador del laboratorio de microbiología se adapta a las estipulaciones de la calificación de diseño e instalación concluye de forma exitosa. Posterior a la determinación de diseño e instalación se procede con la operacional, en inicio se prueban los parámetros operacionales de manera que se estudia que los componentes del refrigerador funcionen adecuadamente y que el resultado de manipular los controles sea el esperado. Los resultados de dicha sección se mencionan en la tabla 42.

**Tabla 42. Anexo 6 del Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse: Verificación de los Parámetros Operacionales.**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
Al colocar el control de la temperatura a la posición de frío la temperatura disminuye	Conforme	La temperatura disminuye.
Al colocar el control de la temperatura a la posición de normal la temperatura aumenta	Conforme	La temperatura aumenta.
Al colocar el control de la temperatura a la posición de cálido la temperatura aumenta	Conforme	La temperatura aumenta.

**Fuente:** Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse, (2017).

La verificación de los parámetros operacional es correcta por lo que seguidamente se realizan las pruebas de distribución de temperatura y tiempo de recuperación de la temperatura. La primera consiste en estudiar que la temperatura dentro del refrigerador sea homogénea y se encuentre en el rango indicado. Dicha se prueba se realiza colocando termocuplas en las esquinas del refrigerador y en la zona central, como lo indica la OMS (2014f), de manera que se monitorea la temperatura por 12 horas determinando la temperatura máxima y mínima, así como la desviación estándar de cada punto de medición asegurando que la temperatura se mantenga entre 2°C y 8°C.

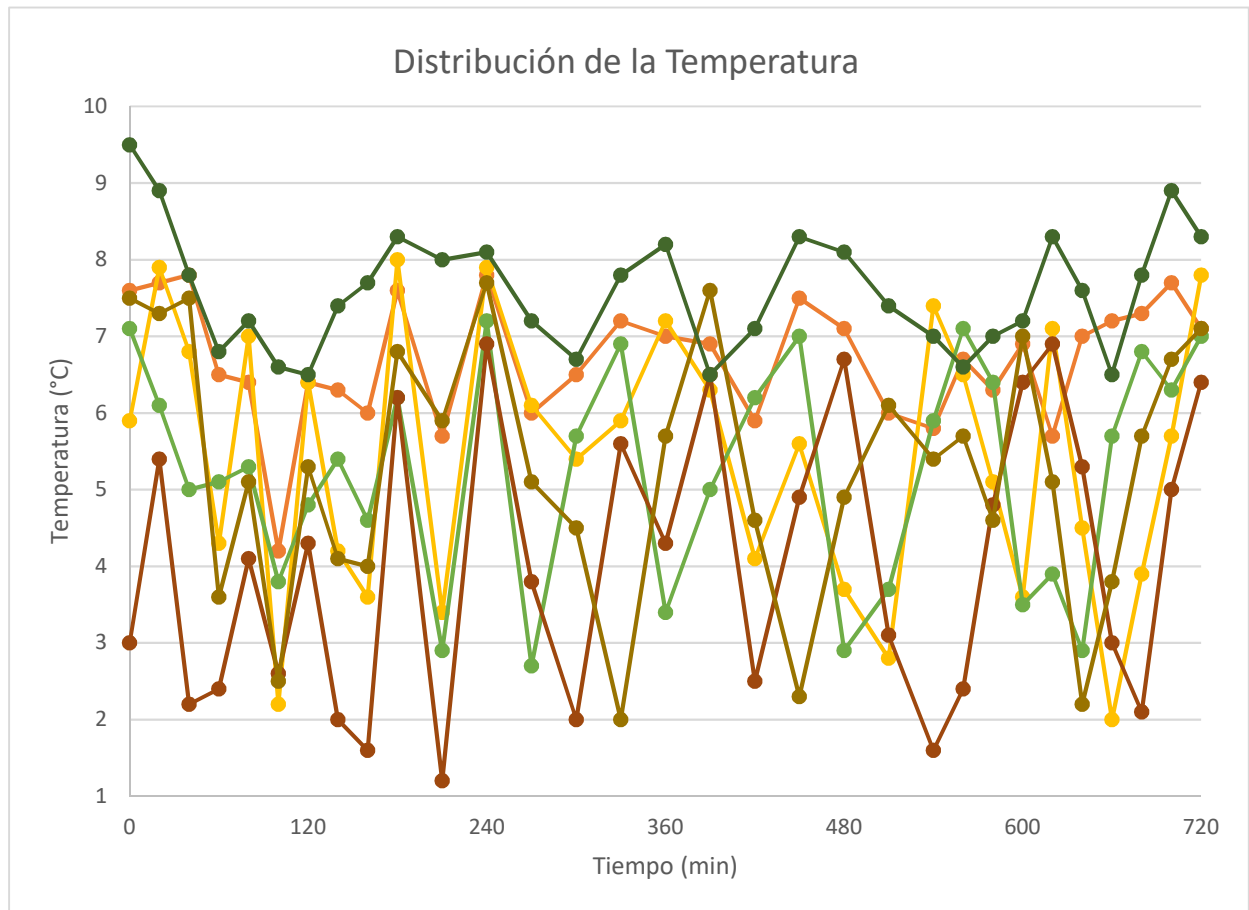
En el caso de INFARMA se realiza primero la calificación de desempeño en cuanto a la distribución de temperatura, esto debido a la urgencia de empezar a trabajar en microbiología considerando que si la temperatura mantiene la temperatura con material dentro se esperarían que vacía cumpla de igual forma. En el gráfico 12 se puede percibir el comportamiento de la temperatura durante la prueba, mostrándose que la temperatura se sale del rango de manera no significativa durante la calificación en determinadas ocasiones. Los resultados numéricos se pueden observar en el Apéndice C, la posición de las termocuplas se visualiza en la siguiente figura.

**Figura 12. Posición de las Termocuplas en el Refrigerador del Laboratorio de Microbiología de INFARMA.**



**Fuente:** Elaboración propia (2017).

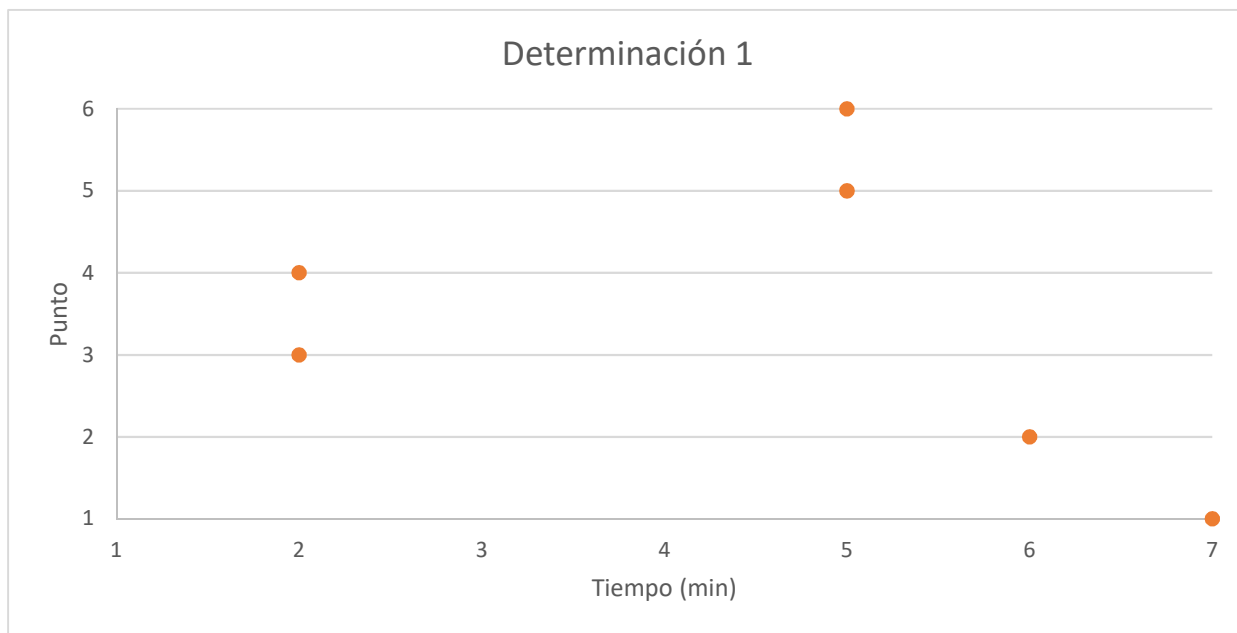
**Gráfico 7. Distribución de desempeño de la temperatura en el Refrigerador White-Westinghouse**



**Fuente:** Elaboración propia basada en el Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Refrigerador White-Westinghouse (2017).

El tiempo de recuperación de temperatura se determina colocando una termocupla a 2.5 cm del centro geométrico del refrigerador. Se mide la temperatura en el refrigerador por una hora esperando que dicha llegue a estado estacionario. Se abre la puerta por un minuto, al culminar el minuto se cierra y se mide el tiempo que tarda el refrigerador en regresar al rango de entre 2°C y 8°C, el cual debe ser menor a 30 minutos. Dicho proceso se realiza tres veces. En los gráficos 10, 11 y 12 se puede visualizar el tiempo requerido durante las tres determinaciones, en las cuales el tiempo de recuperación es menor al máximo establecido. Los resultados de las determinaciones se pueden visualizar en el Apéndice D. En INFARMA, se mide la recuperación en los 6 puntos.

**Gráfico 8. Tiempo de Recuperación de Temperatura de Desempeño en la Determinación 1**



**Fuente:** Elaboración propia basada en el protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Refrigerador White-Westinghouse (2017).

**Gráfico 9. Tiempo de recuperación de temperatura de desempeño en la Determinación 2**



**Fuente:** Elaboración propia basada en el Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Refrigerador White-Westinghouse, (2017).

**Gráfico 10. Tiempo de recuperación de temperatura de desempeño en la Determinación 3**

**Fuente:** Elaboración propia basada en el Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Refrigerador White-Westinghouse (2017).

La calificación operacional se realiza de la misma manera que la de desempeño en cuanto a las pruebas y criterios de aceptación, solo que con el refrigerador vacío. Se concluye que el diseño del refrigerador se adapta a lo requerido por INFARMA, la instalación y el ambiente de esta es el correcto, además del funcionamiento en cuanto al desempeño del equipo. Se adapta a las necesidades del laboratorio de microbiología prediciendo por tanto una correcta calificación operacional.

### **Calificación del contador de colonias**

El contador de colonias marca Scienceware cuenta y da una alerta audible y visual cada vez que se realiza un recuento, reduce la probabilidad de error. Este contador de colonias puede almacenar hasta 35 muestras individuales en la memoria, opera a una temperatura de entre 5°C y los 40°C y a una humedad relativa de 50-80%. Se puede almacenar a una temperatura de -10°C a 40°C. Los componentes y accesorios del contador de colonias se pueden observar en la tabla 43. El contador de colonias es el visualizado en la figura 13.

**Tabla 43. Componentes y accesorios del Contador de Colonias Scienceware del Laboratorio de Microbiología de INFARMA**

Componente
<b>Contador de colonias (1)</b>
<b>Marcador rojo (1)</b>
<b>Marcador negro (1)</b>
<b>Batería de litio (1)</b>

**Fuente:** Elaboración propia basada en el manual del Contador de Colonias (2017).

**Figura 13. Contador de Colonias del Laboratorio de Microbiología de INFARMA**



**Fuente:** Elaboración propia (2017).

La calificación del contador de colonias se realiza utilizando una placa de Petri, tres cultivos de colonias, un marcador negro, termohigómetro, un nivel y un desatornillador pequeño. En esta calificación, se utiliza el manual de usuario aportado por el proveedor y el manual de uso, limpieza y verificación confeccionado en INFARMA.

La verificación de idoneidad de diseño e instalación se realiza comprobando la portación del manual dado por el fabricante y el procedimiento de uso, limpieza y verificación interno. Además, se consta la presencia de los componentes y accesorios del equipo. El diseño se estudia mediante el acatamiento a las Buenas Prácticas de Manufactura e Ingeniería y la instalación se examina mediante la observación del laboratorio de microbiología, el cual debe cumplir con las

recomendaciones del fabricante para una operación adecuada. Los resultados de la calificación de instalación y diseño se recopilan a continuación.

**Tabla 44. Anexo 1 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware: Comprobación de documentación**

Documento	Presente / Ausente	Ubicación	Observaciones	Conforme/ No conforme
Manuales aportados por el fabricante/vendedor	Presente	Laboratorio de Microbiología	El proveedor aporta el manual junto con el equipo.	Conforme
Procedimiento interno de verificación	Presente	Laboratorio de Microbiología	Se posee el procedimiento de verificación.	Conforme

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware (2017).

**Tabla 45. Anexo 2 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware: Comprobación de Componentes y Accesorios**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
Manual de usuario	Conforme	Se encuentra el manual.
Contador de colonias	Conforme	Se encuentra un Contador de colonias.
Marcador rojo	Conforme	Se encuentra el marcador rojo.
Marcador negro	Conforme	Se encuentra el marcador negro.
Batería de litio	Conforme	Se encuentra una batería de litio.

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware (2017).

**Tabla 46. Anexo 3 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware: Evaluación de idoneidad del diseño del equipo**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
El diseño del equipo no dificulta su limpieza, montaje, y mantenimiento	Conforme	El diseño del equipo es de fácil manipulación.
El diseño del equipo permite observar de forma correcta las placas	Conforme	Se observan correctamente.
Los materiales de construcción del equipo no desprenden partículas	Conforme	Se observa que el equipo no desprende partículas.

**Fuente:** Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Contador de Colonias Scienceware (2017).

**Tabla 47. Anexo 4 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware: Evaluación de la idoneidad del ambiente seleccionado para la instalación del contador de colonias**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
El área de instalación es un cuarto limpio apto para la determinación de pruebas microbiológicas	Conforme	El laboratorio de microbiología es apto.
El área de instalación está provista de aire filtrado HVAC	Conforme	El laboratorio de microbiología cuenta con sistema HVAC.
Temperatura de 5°C a 40°C	Conforme	La temperatura es de 21,6°C.
Humedad relativa de 50-80%	Conforme	La humedad relativa es de 54,3%.
El contador de colonias está conectado a un suplemento eléctrico de 110/220 V	Conforme	El suplemento eléctrico es de 11,2V.
El regulador de voltaje modifica el voltaje de manera que la energía de operación del contador de colonias es de 6V	Conforme	Se regula el voltaje a 6,3V.
La luz del área es adecuada para realizar el conteo de colonias	Conforme	La luz es ideal.

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware (2017).

**Tabla 48. Anexo 5 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware: Comprobación de la correcta instalación del equipo**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
El contador de colonias se encuentra instalado de manera tal que se evite la posibilidad de contaminación en el laboratorio	Conforme	Evita la contaminación.

La instalación del contador de colonias no obstaculiza los movimientos del personal ni dificulta el flujo de materiales	Conforme	No obstaculiza.
La instalación del contador de colonias no interfiere con la limpieza del área en donde se encuentra instalado	Conforme	No interfiere.
La superficie en donde se encuentra instalado el contador de colonias se encuentra nivelada	Conforme	El nivelado es adecuado para el contador.
Los marcadores incluidos se adaptan correctamente al contador de colonias	Conforme	Ambos marcadores se adaptan.

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware (2017).

El contador de colonias cumple con la calificación de diseño e instalación al tener la documentación requerida, poseer los componentes y accesorios señalados, adecuarse a las Buenas Prácticas de Manufactura e Ingeniería, cumplir con las recomendaciones del fabricante en cuanto al ambiente de instalación y que la instalación sea completa.

La operación del contador de colonias se ratifica verificando que los componentes funcionen adecuadamente, manipulando los controles del equipo para analizar los resultantes y verificando la sensibilidad de conteo al generar marcas en una placa de Petri limpia con un marcador y contándolas. Los resultados de la calificación operacional se citan en las siguientes figuras y esta es satisfactoria al comprobarse que el resultado de la manipulación de los controles es el esperado. Los accesorios y componentes trabajan según las especificaciones y al emitir un sonido al contar una colonia.

**Tabla 49. Anexo 6 del protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware: Verificación de los parámetros operacionales**

Especificación	Conforme / No Conforme	Observaciones
El compartimento de la batería se puede abrir con un desatornillador de cabeza Phillips pequeño	Conforme	El compartimento se abre.
Al tirar de las lengüetas observadas al abrir el compartimento de la batería, se puede extraer la batería	Conforme	Se puede extraer la batería.

Después de desechar las lengüetas, la batería hace <i>click</i> al insertarse	Conforme	Se escucha el <i>click</i> al insertar la batería.
El compartimento de la batería se puede volver a montar	Conforme	Se monta el compartimento.
El marcador se inserta en el contador de colonias	Conforme	Se logra insertar adecuadamente.
La tapa del marcador se puede quitar	Conforme	Se quita la tapa de ambos marcadores.
Al presionar el botón de poder el contador de colonias se enciende	Conforme	Se enciende satisfactoriamente.
Al presionar la punta del marcador sobre una marca, esta se registra con éxito	Conforme	Se registra la marca.
Se registra un total de 15 marcas en cada determinación	Conforme	Se registran las marcas.
Al registrar una marca con éxito, se observará una marca en la placa de Petri	Conforme	Se observa la marca.
Al registrar una marca con éxito, se emitirá un sonido cuando el sonido este activado	Conforme	Se escucha el sonido.
Al registrar una marca con éxito, no se emitirá un sonido cuando el sonido este desactivado	Conforme	Efectivamente no se escucha el sonido.
Al registrar una marca con éxito, el LED parpadeará una vez	Conforme	Parpadea la pantalla una vez,
Al registrar una marca con éxito, el contador total aumentará	Conforme	El número aumenta.
Al pulsar el botón 2 el número de identificación avanza al siguiente número	Conforme	El ID avanza.
Para realizar un recuento, después de cambiar de marcador, al pulsar el botón 1 la flecha hacia arriba desaparece y aparece la flecha hacia abajo	Conforme	Cuenta en retroceso, aparece la flecha hacia abajo.
Durante el recuento al presionar sobre una marca el contador de colonias marcará la superficie, emitirá un sonido, el LED parpadeará, pero esta vez el contador disminuirá	Conforme	Disminuye el conteo.
Para avanzar en el ID de la muestra, al tocar el botón 2 se	Conforme	Después del sonido el ID aumenta.

escucha un sonido y el ID de la muestra aumenta		
Para revisar los ID de la muestra, al presionar y mantener presionado el botón 2 y el botón de luz se escucha un sonido. Al presionar el botón 2 de nuevo se escuchará un sonido y el ID de la muestra disminuirá	Conforme	El ID disminuye.
Para borrar una memoria específica de ID, al desplazarse con el botón 2 por los ID hasta que se muestre el ID deseado pulsar y mantener el botón 1 hasta que las dos flechas se enciendan, al presionar el botón 1 cuando estas estén encendidas el LED parpadeará una vez, se escuchará un sonido y el visualizador de conteo mostrará +0000	Conforme	La memoria se borra.
Para borrar todas las memorias ID, al presionar y mantener por 3 segundos el botón de encendido la pantalla se pondrá en blanco. Al encender de nuevo la memoria se ha borrado	Conforme	Se borran todas las memorias.

**Fuente:** Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware (2017).

Para la calificación de desempeño, se escogen tres cultivos para posteriormente ser contados visualmente de manera que al ser contados con el equipo se obtenga el mismo resultado. Los resultados de estas determinaciones se pueden observar en la tabla 50.

**Tabla 50. Anexo 6 del Protocolo de calificación de instalación, diseño, operación y desempeño del Contador de Colonias Scienceware: Verificación de desempeño de los parámetros operacionales**

Cultivo 1		
Especificación	Si	No
Al presionar la punta del marcador sobre una colonia, esta se registra con éxito	X	
Al registrar una marca con éxito, se observará una marca en la placa de Petri	X	
Al registrar una marca con éxito, se emitirá un sonido cuando el sonido este activado	X	
Al registrar una marca con éxito, no se emitirá un sonido cuando el sonido este desactivado	X	
Al registrar una marca con éxito, el LED parpadeará una vez	X	

Al registrar una marca con éxito, el contador total aumentará	X	
Total de colonias visualizadas		33
Total de colonias registradas		33

Cultivo 2		
Especificación	Si	No
Al presionar la punta del marcador sobre una colonia, esta se registra con éxito	X	
Al registrar una marca con éxito, se observará una marca en la placa de Petri	X	
Al registrar una marca con éxito, se emitirá un sonido cuando el sonido este activado	X	
Al registrar una marca con éxito, no se emitirá un sonido cuando el sonido este desactivado	X	
Al registrar una marca con éxito, el LED parpadeará una ve	X	
Al registrar una marca con éxito, el contador total aumentará	X	
Total de colonias visualizadas		57
Total de colonias registradas		57

Cultivo 3		
Especificación	Si	No
Al presionar la punta del marcador sobre una colonia, esta se registra con éxito	X	
Al registrar una marca con éxito, se observará una marca en la placa de Petri	X	
Al registrar una marca con éxito, se emitirá un sonido cuando el sonido este activado	X	
Al registrar una marca con éxito, no se emitirá un sonido cuando el sonido este desactivado	X	
Al registrar una marca con éxito, el LED parpadeará una vez	X	
Al registrar una marca con éxito, el contador total aumentará	X	
Total de colonias visualizadas		57
Total de colonias registradas		57

**Fuente:** Protocolo de Calificación de Instalación, Diseño, Operación y Desempeño del Contador de Colonias Scienceware (2017).

Exhibidos los resultados satisfactorios de la calificación del contador de colonias se da por concluida la descripción detallada de los parámetros que se deben incluir en la calificación de los equipos del laboratorio de Microbiología de INFARMA.

## CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

Las conclusiones del trabajo de investigación se presentan como los datos confirmatorios finales de la investigación, obteniéndose la información de cierre y finalización. Estas se van a exhibir de manera congruente según el orden desarrollado durante el proyecto en cuanto a los objetivos y preguntas planteadas inicialmente.

Se describieron las pautas que deben incluirse para la caracterización laboratorio de microbiología farmacéutica de INFARMA sustrayendo las definiciones y criterios que se establecen necesarios según la normativa nacional e internacional en cuanto a la industria farmacéutica, específicamente en cuanto a la construcción y acabados de las instalaciones de un laboratorio de microbiología. Se indica que los techos, paredes, pisos, puertas, ventanas, iluminación, dimensiones, esclusas, servicios, condiciones ambientales, mobiliario, control y monitoreo ambiental, maquinaria y equipos, requerimientos eléctricos, actividad y calidad de aire por zona de operación son criterios que afectan la calidad de las actividades realizadas en el laboratorio, por lo cual se debe seguir la normativa para su correcto desarrollo.

Se pormenorizaron los requerimientos para la calificación del sistema HVAC y los equipos del laboratorio de microbiología. En cuanto al sistema HVAC, se describen las pruebas de conteo de partículas no viables y viables, parámetros de clasificación de sala blanca, pruebas de fuga de contención, recuperación de limpieza, visualización del flujo de aire, velocidad y volumen del flujo de aire, presiones diferenciales, temperatura, humedad relativa e integridad de filtros las cuales son deben cumplir con determinados criterios de aceptación para la calificación del sistema mencionado.

Con respecto a los equipos se describen las pruebas a las que se deben someter para garantizar el funcionamiento idóneo y la ratificación de que los resultados obtenidos con los mismos son confiables y de calidad. La cámara de flujo laminar se debe someter a la prueba de velocidad y volumen de flujo de aire, conteo de partículas viables y no viables y prueba de integridad de filtros. En las incubadoras, se debe asegurar la uniformidad de temperatura, el tiempo de recuperación de la temperatura al abrir la incubadora y el rango de ventilación.

La calificación de los autoclaves se debe asegurar la hermeticidad, la uniformidad de temperatura y la esterilización mediante los indicadores químicos y biológicos. El refrigerador debe poseer una distribución de la temperatura homogénea y se debe establecer el tiempo que tarda en recuperar el rango de temperatura después de una apertura. La calificación del contador de colonias debe indicar que dicho cuantifica correctamente las colonias en los cultivos de manera satisfactoria y esto se verifica realizando un estudio visual de la cantidad de colonias en un cultivo para posteriormente realizar el conteo con el equipo de manera que se obtenga el mismo resultado que en la determinación visual.

Se midió el cumplimiento de los criterios para la caracterización y calificación del área del laboratorio de microbiología de INFARMA verificando el acatamiento de las directrices de la normativa nacional e internacional en cuanto al diseño, construcción y acabados de las instalaciones del laboratorio, de manera que se obtuvo un resultado positivo. El laboratorio se construye según los estándares indicados y sus acabados son los adecuados según la legislación. La única discrepancia encontrada es en cuanto a la calidad de aire por zona de operación en donde algunas de las actividades no se realizan en un área con la clasificación especificada por la OMS. Dicha discrepancia se estudia por el equipo de validación de Laboratorios INFARMA y se establece que no se vería afectada la integridad de las pruebas realizadas en el laboratorio por la inconformidad encontrada.

En cuanto a la calificación del sistema de aire, se cuenta con las pruebas que realizará OPIA en el lugar. Las pruebas comprenden el conteo de partículas viables y no viables, la fuga de contención, recuperación de limpieza, visualización del flujo de aire, velocidad y volumen de flujo de aire, monitoreo de temperatura y humedad relativa, determinación de presiones diferenciales y la verificación de la integridad de los filtros, por lo que se cumple con la totalidad de las pruebas que estima la legislación. Indicado lo anterior, se concluye que el laboratorio de microbiología farmacéutica de INFARMA cumple con el 97,59 % de la totalidad de los criterios para la calificación y caracterización del área del laboratorio de microbiología.

Se detallan los parámetros que se incluyen en la calificación de los equipos del laboratorio de microbiología de INFARMA describiendo las pruebas realizadas en la calificación de cada equipo. Debido al tiempo para efectos del trabajo de investigación, se califica operacionalmente una de las tres incubadoras del laboratorio. La incubadora mencionada cumple con la calificación

a la temperatura ambiente; sin embargo, a temperaturas mayores de 40°C no se encuentra estable la distribución de temperatura y el tiempo de recuperación de la temperatura una vez abierta cumple con el criterio de aceptación.

En el caso de la calificación realizada en INFARMA, se decide que no se realizará la prueba del rango de ventilación, ya que este parámetro se podría verificar monitoreando la temperatura, pues se demuestra indirectamente al obtener una homogeneidad de calor que la ventilación se da correctamente. Debido a los resultados obtenidos en el monitoreo de la distribución de la temperatura, el rango de ventilación debe ser comprobado ya que este podría ser el causante de la no homogeneidad de la temperatura en la incubadora.

Los autoclaves se califican correctamente en cuanto al diseño e instalación. La calificación operacional se realiza a 121°C y 15 minutos y se obtiene un resultado positivo en cuanto a la presión constante y el cumplimiento de que la diferencia de las temperaturas en un mismo punto es no mayor a  $\pm 1^\circ\text{C}$ . No se obtienen resultados satisfactorios en cuanto a que las temperaturas mostradas en el panel referente a las registradas varían en más de 3°C y la temperatura entre todos los puntos de monitoreo difiere en más de 2°C. El método con el cual se realizan las calificaciones a las autoclaves no es el ideal, puesto que provoca fugas de aire y agua evitando la finalización de esta.

La cámara de flujo laminar es calificada por OPIA. Esta empresa realiza el estudio de los parámetros de diseño e instalación del equipo y lo somete a las pruebas de velocidad y volumen de flujo de aire, conteo de partículas viables y no viables; además, verifica la integridad de los filtros HEPA, por lo cual se establece que la cámara biológica es calificada correctamente.

El refrigerador cumple con los requisitos de diseño, instalación, operación y desempeño al cumplir con las BP en cuanto al diseño y con las especificaciones del fabricante para la instalación. Con respecto al desempeño, se establece el tiempo que tarda en regresar al rango de temperatura una vez que se abre de manera que cumple con el criterio. La homogeneidad de la temperatura se realiza con material dentro del refrigerador, esta se sale del rango de aceptación en determinados momentos, pero no significativamente. Debido a la urgencia de la puesta en marcha del laboratorio, la calificación en cuanto al desempeño se utiliza como parámetro predictivo de una correcta calificación operacional.

La calificación del contador de colonias es satisfactoria en totalidad ya que cumple con los requisitos de diseño y se instala como indica el fabricante. En cuanto a la funcionabilidad, se efectúan adecuadamente las pruebas de operación y desempeño indicando que los resultados obtenidos con el equipo son de confiabilidad.

### **Recomendaciones**

#### **Laboratorio INFARMA**

- Se recomienda contar con un profesional con conocimiento en gestión de proyectos, que pueda planear y desarrollar los futuros proyectos de la empresa de una forma eficiente.
- Se sugiere poseer un mejor manejo del tiempo en cuanto a los proyectos que se ejecutan en la empresa de manera que se logren concluir en un rango de tiempo especificado.
- Al sector administrativo y gerencial se aconseja mantener una comunicación adecuada con los profesionales que trabajan en el laboratorio, enfatizándose en brindar las necesidades a cada área de trabajo.
- Se sugiere al Comité de validación contar con los equipos necesarios para las calificaciones de la maquinaria y utensilios que posee INFARMA, así como de los posibles equipos que se proyecten adquirir.
- Es recomendable adquirir equipo extra en caso de que se dé el fallo de uno de los utensilios durante las calificaciones.
- Se propone la adquisición de *Data Loggers*, instrumentos que registran los datos de temperatura, de manera que no se debe realizar manualmente.
- Se alienta a adquirir el equipo con adaptaciones para las calificaciones correspondientes. Estos poseen características para colocar los equipos de medición.
- El método de calificación debería ser estudiado y aplicado antes del proceso para verificar que sea el adecuado para las determinaciones.
- Se aconseja la calificación de los equipos antes de ser utilizados, pues la calificación es indicativa de que estos funcionan correctamente y con los mencionados se obtendrán resultados confiables y de calidad.

### **Universidad Internacional de las Américas**

- Al ser la validación una rama relevante de la farmacia se busca concientizar la importancia que tiene incluir el tema en el plan de estudios de la carrera, ya que actualmente la validación es parte de la legislación en el sector farmacéutico.
- Se aconseja que, de forma práctica, los estudiantes de farmacia realicen y apliquen la validación elaborando protocolos para los futuros equipos y los que se encuentren en el laboratorio de fisicoquímica.
- Se pretende dejar en evidencia la trascendencia de poseer un laboratorio de microbiología. Los proyectos finales en donde se requieran análisis microbiológicos en la universidad adquirirían mayor credibilidad al realizarse en laboratorio de microbiología adecuado, también la experiencia de operar en uno de estos laboratorios concedería a los estudiantes una visión real de lo normado.

## Referencias

- AcequiLabs. (2017). Contador de Colonias. Recuperado de <http://acequilabs.com.co/productos/equipos-para-laboratorio/cuenta-colonias/cuenta-colonias-cl-1110-detail.html>.
- Alam, S. (2012). Artículo de Revisión del Proceso de Validación Farmacéutica. Himachal Pradesh, India. Revista de Educación e Investigación Farmacéutica Avanzada.
- Alfaro, S. (2012). Validación prospectiva de un cubículo de estabilidad en condiciones naturales, temperatura y humedad constante, en el Laboratorio de Tecnología Biointegrales S.A., durante los meses de enero a abril del 2012. San José. Universidad Internacional de las Américas.
- Asamblea Legislativa. (1973). Ley General de Salud. Costa Rica.
- ASTM Internacional. (2016). ASTM E 1292: Especificación Estándar para Incubadoras de Convección por Gravedad y Ventilación Forzada. Estados Unidos.
- Ávila, R. (2015). Guía para elaborar la tesis: metodología de la investigación; cómo elaborar la tesis y/o investigación, ejemplos de diseños de tesis y/o investigación. Lima: ediciones R.A
- Bernal, C. (2010). Metodología de la Investigación. Colombia: Editorial Pearson Educación.
- Campos, S. (2009). Calificación del sistema de aire HVAC de una planta de fabricación de medicamentos sólidos orales. México, Editorial de la UNAM. Recuperado de <http://avalon.cuautitlan2.unam.mx/biblioteca/tesis/372.pdf>.
- Carrión, A, y Gómez, P. (2003). Propuesta de programa de inducción para los nuevos empleados del área de operación en la empresa Tecnollantas SA de CV. Tesis Licenciatura. Administración de Empresas. Departamento de Administración de Empresas, Escuela de Negocios, Universidad de las Américas Puebla.

- Cerra, H, Fernández, C, Horak, C, Lagomarsino, M, Torno, G, y Zarankin, E. (2013). Manual de Microbiología Aplicada a las Industrias Farmacéutica, Cosmética y de Productos Médicos. Argentina.
- Cervantes, M, Cruz, L, Burgos, J, Robles, F, y Sandoval, M. (2009). Protocolo para la calificación de área y equipo de encapsulado como material educativo para la enseñanza de la validación de procesos en la Fes Zaragoza, UNAM. México, Editorial de la UNAM. Recuperado de <http://www.publicacions.ub.edu/revistes/edusfarm4/documentos/602.pdf>.
- Coimbra E. (2012). Alcance de la Investigación, los 10 pasos de la Investigación. Recuperado de <http://es.slideshare.net/edisoncoimbra/4investigacion-en-10-pasos-el-alcance>.
- Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica. (1941b). Código de Ética Farmacéutica del Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica. Costa Rica.
- Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica. (1941a). Ley Orgánica del Colegio de Farmacéuticos. Costa Rica.
- Contreras, J. (2004). Orientaciones para la elaboración de un anteproyecto. Puerto Colombia, Colombia: Universidad del Atlántico.
- Dhruvil, P. (2013). Validación y Calificación de un Sistema de Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado y Equipos Farmacéuticos. Bangalore, Karnataka. Universidad de Ciencias de la Salud Rajiv Gandhi.
- Esteva, J. (2005). Historia de la farmacia. Los medicamentos, la riqueza y el bienestar. España, Barcelona: Editorial Masson.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos [FEUM]. (2016). Sistema de Ventilación, Calefacción y Acondicionamiento de Aire. México. Editorial de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- FDA. (2016a). ¿Cuándo y porqué se creó la FDA? Recuperado del viernes 27 de enero del 2017, 8:16 pm.

- FDA. (2016b). Misión de la FDA. Recuperado de <https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.htm>.
- Firszt, L. (2017). Conozca los Componentes de un Sistema HVAC y cómo funcionan. (párr. 1-10). Recuperado de <http://www.networx.com/article/know-your-hvac-system-components-and-how>.
- Garavito, J. (2008). Temperatura, protocolo. Escuela Colombiana de Ingeniería. Colombia.
- Grande, J. (2013). Validación del sistema HVAC de la planta de antibióticos de CALOX Internacional. Venezuela, Editorial de la Universidad Simón Bolívar. Recuperado de <http://159.90.80.55/tesis/000159145.pdf> el domingo 26 de febrero del 2017, 10:15 am.
- González, J. (2006). La farmacia en la historia, la historia de la farmacia una aproximación desde la ciencia, el arte y la literatura. España. Editorial ARS MEDICA.
- Gupta, V, y Shukshit, K. (2016). Calificación de un Autoclave. Revista Internacional de Investigación en Tecnología Farmacéutica. Estados Unidos.
- Harpreet, K, Gurpreet, S y Nimrata, S. Revisión del Proceso de Validación Farmacéutica. Punjab, India. Revista de Liberación de Drogas y Terapéutica.
- Hernández, R, Fernández, C, y Baptista, P. (2014). Metodología de la Investigación. México: Editorial McGraw Hill.
- Huey, L. (s.f). Estándar Federal 209E para Cuartos Limpios, un Documento Obsoleto.
- Instituto de Salud Pública de Chile. (s.f). Medición de Partículas No Viables en Áreas Biolimpias de Manejo de Agentes Antineoplásicos. Chile.
- ICH. (2017). Mision, Armonización por una Mejor Salud. Recuperado de <http://www.ich.org/about/mission.html>.
- Intedya. (2017). Buenas Prácticas de Manufactura. Recuperado de <http://www.intedya.com/internacional/103/consultoria-buenas-practicas-de-manufactura-bpm.html>

- ISO. (2003c). Norma ISO 11134, Esterilización de productos para la salud: Requerimientos para la validación y el control de rutina, Esterilización Industrial por Calor Húmedo. Suiza. Editorial de la Organización Internacional de Estandarización.
- ISO. (2015a). Norma ISO 14644, Salas Blancas y Salas de Ambiente Controlado. Suiza. Editorial de la Organización Internacional de Estandarización.
- ISO. (2006b). Norma ISO 17665-1: Esterilización de productos sanitarios, Calor Húmedo. Parte 1: Requisitos para el desarrollo, validación y control rutinario de un proceso de esterilización de dispositivos médicos. Suiza. Editorial de la Organización Internacional de Estandarización.
- ISO. (2017). La Historia de ISO. Recuperado de <https://www.iso.org/the-iso-story.html>.
- ISOTools. (2017). ¿Qué son las noras ISO y cuál es su finalidad?. Recuperado de <https://www.isotools.org/2015/03/19/que-son-las-normas-iso-y-cual-es-su-finalidad/>.
- Jatto, E, y Okhamafe, O. (2002). An Overview of Pharmaceutical Validation and Process Controls in Drug Development. Nigeria, Editorial de la Universidad de Benin. Recuperado de <http://www.bioline.org.br/pdf?pr02016>.
- Laboratorio Lisan. (2014). Historia. Recuperado de <http://www.lisancr.com/ES/quienes-somos/historia.html>.
- Laboratorios Matrix. (2016). Uso de una incubadora de laboratorio. (párr. 1) México. Recuperado de <http://www.metrixlab.mx/no-cat/uso-de-una-incubadora-de-laboratorio/>.
- La Rosa, E. (2011). Los conflictos de intereses. *Acta Bioethica* 2011; 17(1): 47-54.
- MERCK. (2016). Monitoreo Ambiental 2016. Alemania. Vigilancia Ambiental BioM.
- Mosquera, J, y Cabrera, L. (2005). Validación y las buenas prácticas de fabricación en la producción de ingredientes farmacéuticos activos no estériles de origen natural. *Revista CENIC. La Habana, Cuba. Volumen 36*. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181220525046>.

- Nuñez, W. (2007). Propuesta de Diseño de una Planta Industrial para Procesos de Fitofármacos en Forma Farmacéutica Líquida no Estéril que Cumplan las Buenas Prácticas de Manufactura. El salvador, Editorial de la Universidad del Salvador. Recuperado de <http://ri.ues.edu.sv/4736/>.
- OMS. (2011a). Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Control de Calidad. Suiza. Ediciones OMS.
- OMS. (2013b). Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Microbiología Farmacéutica. Suiza. Ediciones OMS.
- OMS. (2010f). Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Microbiología Farmacéutica. Suiza. Ediciones OMS.
- OMS. (2014f). Calificación de Áreas de Almacenamiento de Temperatura Controlada. Suiza. Ediciones OMS.
- OMS. (2015c). Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas (992), reporte 48. Suiza. Ediciones OMS.
- OMS. (2017e). Control de Calidad. Recuperado de <http://www.who.int/about/history/es/>.
- OMS. (2017d). Historia de la OMS. Recuperado de <http://www.who.int/about/history/es/>.
- OPIA. (2015a). Reporte Certificado de Pruebas de Cuartos de Ambiente Controlado. San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica.
- OPIA. (2015b). Reporte Certificado de Pruebas de Cuartos de Desempeño en Cabinas de Flujo Laminar. San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica.
- Parra, E. (2015). Instalación de equipos aplicando las buenas prácticas de manufactura en la industria farmacéutica.” Lima, Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Recuperado de [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/4150/1/Parra\\_pf.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/4150/1/Parra_pf.pdf).

- Presidencia de la República. (1986). Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos Privados. Costa Rica.
- Quesada, A. (2008). Análisis de las Buenas Prácticas de Manufactura en el Laboratorio de Soluciones Parenterales de la Caja Costarricense de Seguro Social. Costa Rica, Instituto Centroamericano de Administración Pública. Recuperado de [http://biblioteca.icap.ac.cr/BLIVI/TESIS/2008/Quesada\\_Chanto\\_Adolfo\\_SA\\_%2008.pdf](http://biblioteca.icap.ac.cr/BLIVI/TESIS/2008/Quesada_Chanto_Adolfo_SA_%2008.pdf).
- QuimiNet. (2017). ¿Qué es HVAC? Recuperado de <https://www.quiminet.com/articulos/criterios-para-un-sistema-hvac-de-calidad-21414.htm>.
- Ramos, C. (2015). Los paradigmas de la Investigación Científica. Ecuador: Universidad de las Américas.
- Reyes O, Blanco, J, y Chao, M. (2014). Metodología de la Investigación Para Cursos en Línea. México, Universidad de Celaya.
- RTCA. (2007b). Buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica. Centroamérica.
- RTCA. (2009a). Verificación de la calidad para productos farmacéuticos de uso humano. Centroamérica.
- Romero, M. (2001). Desarrollo de nuevas metodologías analíticas en el control de calidad de la industria farmacéutica. España. Grup de Quimiometría Aplicada.
- Ruiz, M. (2011). Tesis Doctoral: Políticas Públicas en Salud y su Impacto en el Seguro Popular en Culiacán, Sinaloa, México. México. Universidad Autónoma de Sinaloa.
- Sandhya, C, Bonthagarala, B, Dharami, P, y Venkata, K. (2015) Proceso de validación: Proceso Esencial en la Industria Farmacéutica. India. Revista Internacional de Avances en la Investigación Científica. (pp. 2-4). Doi: 10.7439/ijasr.

- Setefa. (2017). Documentación de Ingeniería del Área de Microbiología de INFARMA. Centro Comercial Momentum, Local 2B. Frente Banco Lafise, Santa Ana. Lindora. Costa Rica.
- Sigvardson, K, Manalo, J, Roller, R, Saless, F, y Wasserman, D. (2001). Laboratory Equipment Qualification. Pharmaceutical Technology Magazine. Estados Unidos. Editorial PharmTech. Recuperado de <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.463.7317&rep=rep1&type=pdf>.
- Singh, A, Malviya, S, y Kharia, A. (2014). Demanda de la Facilidad Funcional Farmacéutica: Validación y Calificación de un Sistema HVAC. India. Revista Asiática de Farmacia. IP: 223.30.225.254.
- ThermoFisher Scientific. (2017). Cámara de Flujo Laminar. (párr. 1-6). Recuperado de <https://www.thermofisher.com/ct/en/home/references/gibco-cell-culture-basics/cell-culture-equipment/laminar-flow-hood.html>.
- USP. (2017a). Acerca de la USP. Recuperado de <http://www.usp.org/es/usp> el jueves 2 de febrero de 2017, 4:00 pm.
- USP. (2017b). USP 40, capítulos generales: examen microbiológico. Estados Unidos. Editorial de la Convención Farmacopéica de los Estados Unidos.
- Valbuena, J. (2015). Buenas Prácticas para Validar la Instalación de Autoclaves de Calor Húmedo. Zoser, publicación Z0010908.
- Valdes, L y Hardt, P. (2002). Validación de una Incubadora de Laboratorio. Estados Unidos. (p.1). Revista de Tecnología de la Validación.
- Venkateswara, B, Rasmitha, B, Navaneetha, K y Venkata, K. (2014). Una Revisión de la Calificación de un Autoclave, RMG, FBD, Mezclador de Cono y una Maquinada Tableteadora por Compresión. Turkayamjal, India. Revista de Tendencias Globales en Ciencias Farmacéuticas.

Verma, P, Satheesh, V y Gupta, V. (2012). Un Artículo de Revisión sobre la Validación Farmacéutica y Controles de Proceso. Uttarakhand, India. Revista FarmaInnovación.

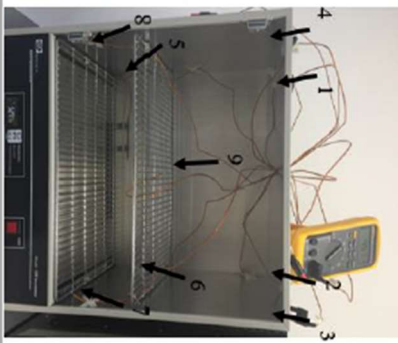
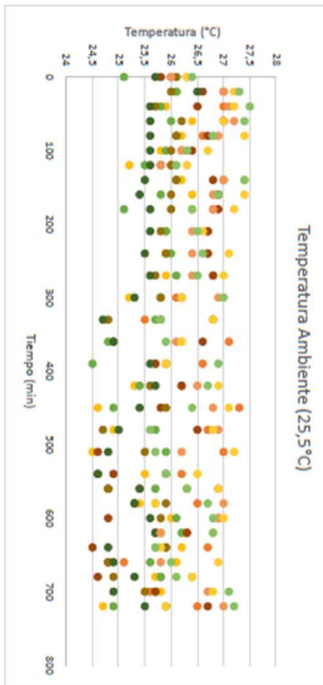
Vishal, N. (2016). Calificación de un autoclave. India, International Journal of PharmTech Research,9(4), pp 220-226.

Zoser. (2015). Buenas Prácticas para Validar la Instalación de Autoclaves de Calor Húmedo. Medellín, Colombia.

## APÉNDICES

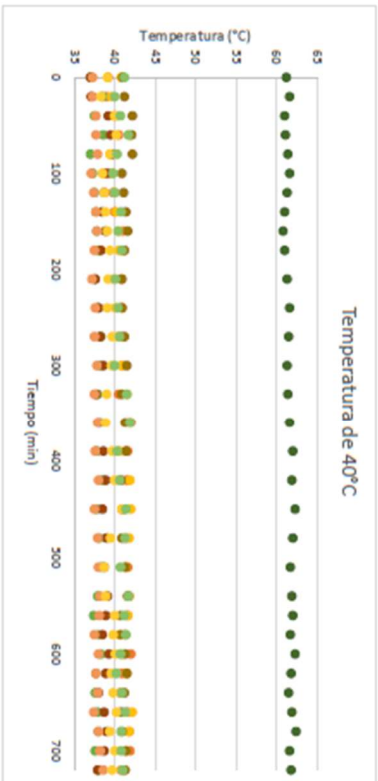
Apéndice A. Resultados de la Uniformidad de Temperatura en la Incubadora Quincy Lab 12-140E.

Tiempo (min)	Temperatura (°C)											
	26	26.3	26.1	25.8	26.1	26.1	25.7	26	26.3	26.4	26.4	26.4
0	26	26.3	26.1	25.8	26.1	26.1	25.7	26	26.3	26.4	26.4	26.4
20	27	25.9	25.8	26.5	26.5	25.7	25.6	27.2	27.2	27.2	27.2	27.2
40	27	26.4	26	27	26.2	26.2	25.6	27.2	27.2	27.2	27.2	27.2
60	26.6	26.2	26.1	26.7	26.1	25.6	26.9	27.4	26.8	26.8	26.8	26.8
80	26.2	25.8	25.9	26.4	26	25.6	26.2	26.7	26.3	26.3	26.3	26.3
100	26	25.2	25.5	25.8	26	25.6	25.8	26.3	26.3	26.3	26.3	26.3
120	26	25.2	25.5	25.8	26	25.6	25.8	26.3	26.3	26.3	26.3	26.3
140	27	26.2	26.1	26.8	26.1	25.5	27	27.4	27.4	27.4	27.4	27.4
160	26.9	26.4	25.8	26.9	26	25.4	26.8	27.4	26.9	26.9	26.9	26.9
180	26.7	25.9	25.9	26.7	25.8	25.6	26.4	26.8	26.8	26.8	26.8	26.8
210	26.7	25.9	25.9	26.7	25.8	25.6	26.4	26.8	26.8	26.8	26.8	26.8
240	26.7	25.9	25.9	26.7	25.8	25.6	26.4	26.8	26.8	26.8	26.8	26.8
270	26.8	25.9	26.1	26.8	26.7	25.7	26.5	27.1	26.5	26.5	26.5	26.5
300	26.1	25.2	25.8	26.2	25.8	25.3	26.9	26.2	26.2	26.2	26.2	26.2
330	25.5	25.8	25.7	26.8	24.8	24.7	25.8	26.8	25.8	25.8	25.8	25.8
360	27.1	26.2	24.8	26.6	24.9	24.9	26.2	26.2	26.2	26.2	26.2	26.2
390	26.6	25.7	24.5	25.7	25.9	25.6	25.9	26.9	26.9	26.9	26.9	26.9
420	26.2	25.3	25.4	26.2	25.6	25.7	26.5	26.9	26.7	26.7	26.7	26.7
450	27.3	24.6	24.9	25.8	25.9	25.4	26.8	27.1	26.4	26.4	26.4	26.4
480	26.7	24.9	24.9	26.5	24.7	25	26.9	26.8	26.8	26.8	26.8	26.8
510	27	24.5	25.9	24.6	25.5	24.8	26.2	27.2	25.7	25.7	25.7	25.7
540	26.2	25.5	25.9	24.9	24.6	24.6	25.9	26.5	25.9	25.9	25.9	25.9
560	25.4	26.3	25.7	24.8	24.8	25.4	26.9	26.9	26.9	26.9	26.9	26.9
580	26.5	25.4	25.3	25.3	25.9	25.3	26.7	25.7	26.7	26.7	26.7	26.7
600	26.9	26	26.1	24.8	25.8	25.6	26.9	27	26.8	26.8	26.8	26.8
620	26.3	25.8	26.2	26.3	25.7	25.7	25.8	26.8	26.8	26.8	26.8	26.8
640	26.7	26.2	25.9	24.5	25.9	24.8	25.7	25.8	25.7	25.7	25.7	25.7
660	25.1	26.1	25.6	24.8	24.8	24.9	26.9	26.9	26.9	26.9	26.9	26.9
680	25.8	25.7	25.8	24.6	24.9	25.3	26.4	26.4	26.4	26.4	26.4	26.4
700	25.6	25.8	25.7	25.7	25.5	24.9	26.7	26.8	26.8	26.8	26.8	26.8
720	26.5	24.7	24.9	26.7	25.9	25.5	25.9	27.2	25.9	25.9	25.9	25.9



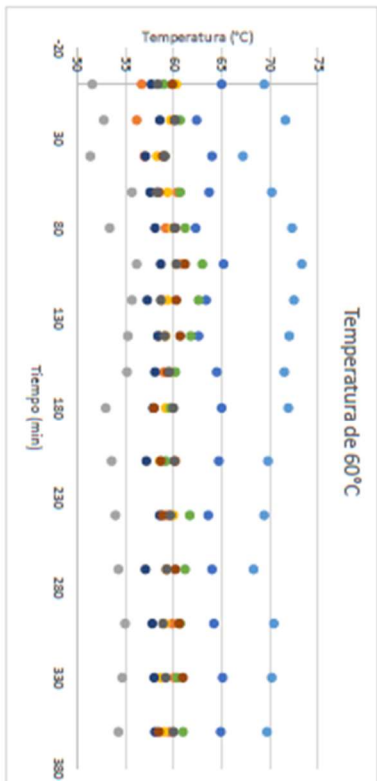
Tempo (min)	Temperatura (°C)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	39,2	40,8	37	37	41	61,2	37,3	39,1	41,2	
20	39	39,6	38,5	37,1	41,2	61,6	37,3	38,3	40	
40	40,2	39,9	37,5	39,2	42,2	61	37,7	40	40,7	
60	40,5	41,8	38,6	39,5	42,1	61,1	37,7	40,2	41,7	
80	39,5	39,5	37	39,7	42,2	61,4	37,9	39,4	40,3	
100	38,7	39,7	37,3	39,1	40,9	61,6	37,1	38,5	39,8	
120	39,8	40	37,5	38,7	41,1	61,3	37,4	38,7	40	
140	40	40,2	37,7	38,4	41,4	61	37,7	38,9	40,8	
160	41	40,5	37,8	38,9	41,6	60,8	37,8	39,1	40,4	
180	41,1	40,5	38	38,3	41,2	61	37,5	39,4	40,9	
210	40,8	39,8	37,6	37,6	40,9	61,3	37,2	39,2	40,1	
240	40,9	40,1	38	38	40,9	61,6	37,6	39,1	40,4	
270	40,7	40,4	38,3	38,2	41,2	61,5	37,5	39,7	40,6	
300	41	40,8	38,2	38,6	41,5	61,3	37,8	39,6	40	
330	40,5	41,5	37,9	37,7	40,9	61,4	37,5	39	41,5	
360	42	41,7	38,3	38	41,3	61,6	37,9	38,9	41,9	
390	41,6	40,6	37,8	38,6	41,4	62	37,6	39,7	40,3	
420	41,5	41,9	38,5	38,9	40,8	61,9	38	40	40,6	
450	40,9	42	37,8	38,5	41,1	62,3	37,5	40,9	41,4	
480	41,4	41,8	38,1	39	40,9	62	37,9	39,5	41,3	
510	41,6	41,3	38,3	38,7	41,3	61,7	38	38,7	40,7	
540	41,8	41,7	37,9	39,1	41,6	61,9	38,2	38,9	41,7	
560	41,6	41,6	37,4	38,9	40,7	62	38,1	40	41,2	
580	41,3	40,6	38	38,5	40,8	61,7	37,5	39,8	41,4	
600	42	40,9	38,3	39,3	41,3	62,3	38	40,1	40,7	
620	40,9	41,5	37,7	38,9	41,5	61,8	37,7	39,6	40,2	
640	40,7	41	37,6	38	41,2	61,5	37,9	39,8	40,9	
660	41,6	42,2	37,9	38,7	40,8	61,9	37,4	40,2	41,3	
680	41,8	41,8	38	39	40,9	62,4	38	39,4	40,8	
700	41,9	41,4	37,6	38,7	41,4	61,6	38,2	40	40,8	
720	40,8	41	38	37,9	41,3	61,8	38,6	39,7	41	

Panel	40,5°C
Temp	40°C
Promedio	42,11
Max	62,4
Min	37



Tiempo (min)	Temperatura (°C)									
	65	56.7	51.6	60.3	69.4	59	57.7	59.9	58.4	
0	62.4	56.2	52.8	59.7	71.6	60.7	58.6	60.1	60.2	
20	64	57	51.4	58.3	67.2	59.1	57.1	58.9	59.1	
40	63.7	60.4	55.7	59.4	70.2	60.7	57.6	58.5	58.3	
60	62.3	59.2	53.4	59.9	72.3	61.2	58.1	60.2	60.1	
80	65.2	60.8	56.2	60.3	73.3	63	58.7	61.2	60.3	
100	63.4	58.8	55.7	59.4	72.5	62.6	57.3	60.3	58.7	
120	62.6	58.5	55.3	59.2	72	61.8	58.4	60.7	59.1	
140	64.5	59	55.2	59.7	71.5	60.2	58.1	59.4	59.6	
160	65	59.7	53	59.2	71.9	59.7	57.9	58	60	
180	64.7	60.2	53.6	58.6	69.8	59.2	57.2	58.7	60.1	
210	63.6	59.4	54	60	69.4	61.7	58.6	58.9	59.7	
240	64	59.3	54.3	59.3	68.3	61.2	57.1	60.2	59.3	
270	64.2	59.9	55	59.1	70.4	60.7	57.8	60.6	58.9	
300	65.1	60.1	54.7	58.7	70.2	60.4	58	61	59.2	
330	64.9	59.6	54.3	59	69.7	61	58.1	58.5	60	
360										
390										
420										
450										
480										
510										
540										
580										
600										
620										
640										
680										
700										
720										

Panel	60.2°C
Temp.	60°C
Promedio	60.56
Max	73.30
Min	51.40



**Apéndice B. Resultados del Tiempo de Recuperación de la Temperatura en la Incubadora Quincy Lab 12-140E.**

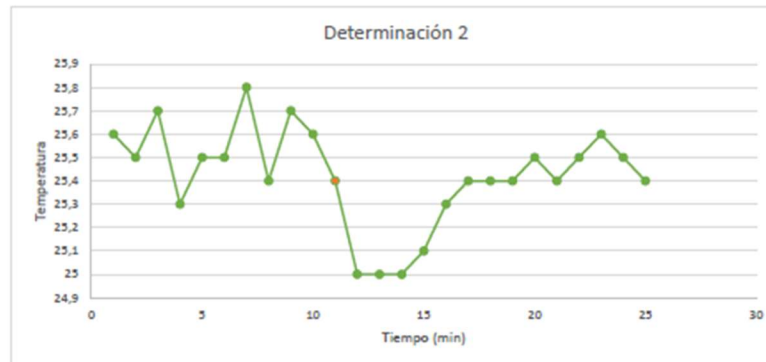
Determinación 1	
Tiempo	Temperatura (°C)
1	25,5
2	25,6
3	25,4
4	25,8
5	25,1
6	25,4
7	25,7
8	25,6
9	25,8
10	25,6
11	25,5
12	24,6
13	24,6
14	24,7
15	24,9
16	25
17	25,3
18	25,5
19	25,5
20	25,5
21	25,6
22	25,4
23	25,6
24	25,5
25	25,5

Panel	27,5 °C
Temp.	25,5°C
Apertura	Min. 11



Determinación 2	
Tiempo	Temperatura (°C)
1	25,6
2	25,5
3	25,7
4	25,3
5	25,5
6	25,5
7	25,8
8	25,4
9	25,7
10	25,6
11	25,4
12	25
13	25
14	25
15	25,1
16	25,3
17	25,4
18	25,4
19	25,4
20	25,5
21	25,4
22	25,5
23	25,6
24	25,5
25	25,4

Panel	27,5 °C
Temp.	25,4°C
Apertura	Min. 11



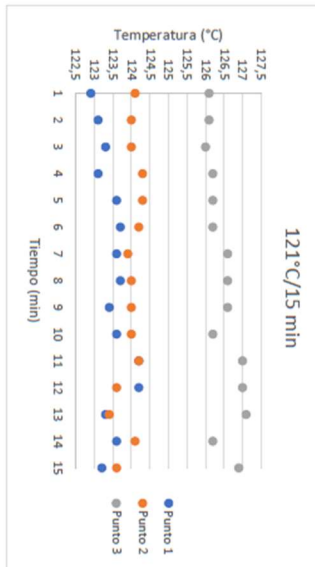
Determinación 3	
Tiempo	Temperatura (°C)
1	25,6
2	25,5
3	25,7
4	25,4
5	25,7
6	25,3
7	25,6
8	25,5
9	25,9
10	25,5
11	25,3
12	24,7
13	24,8
14	25
15	25,1
16	25,3
17	25,5
18	25,1
19	25,3
20	25,5
21	25,7
22	25,4
23	25,5
24	25,6
25	25,8

Panel	27,5 °C
Temp.	25°C
Apertura	Min. 11



**Apéndice C. Resultado de la Distribución Operacional de la Temperatura del Autoclave de Material de Trabajo AZZOTA EAC-50F.**

		121°C a 15 min															
Tempo		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Temperatura		122,9	123,1	123,3	123,1	123,6	123,7	123,6	123,7	123,4	123,6	124,2	124,2	124,2	123,3	123,6	123,2
		124,1	124	124	124,3	124,3	124,2	123,9	124	124	124	124,2	123,6	123,6	123,4	124,1	123,6
		126,1	126,1	126	126,2	126,2	126,2	126,6	126,6	126,6	126,6	127	127	127,1	127,1	126,2	126,9
Presión		0,142	0,142	0,142	0,142	0,142	0,142	0,142	0,142	0,142	0,142	0,142	0,142	0,142	0,142	0,142	

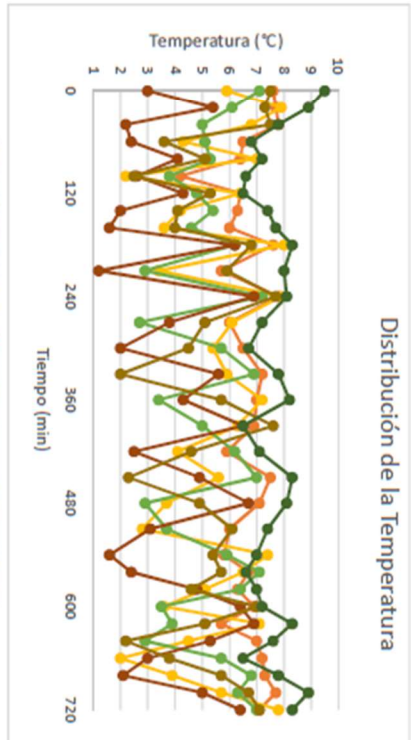


Tempo Panel:	00:15:00 min
Tempo Cronometrado:	00:15:00 min
Máx:	127,1
Mín:	123,1
Desv:	1,36



**Apéndice D. Resultado de la Distribución Operacional de la Temperatura en el Refrigerador White-Westinghouse.**

Tiempo (min)	Temperatura (°C)					
	1	2	3	4	5	6
0	7,6	5,9	7,1	3	7,5	9,5
20	7,7	7,9	6,1	5,4	7,3	8,9
40	7,8	6,8	5	2,2	7,5	7,8
60	6,5	4,3	5,1	2,4	3,6	6,8
80	6,4	7	5,3	4,1	5,1	7,2
100	4,2	2,2	3,8	2,6	2,5	6,6
120	6,4	6,4	4,8	4,3	5,3	6,5
140	6,3	4,2	5,4	2,2	4,1	7,4
160	6	3,6	4,6	1,6	4	7,7
180	7,6	8	6,2	6,2	6,8	8,3
210	5,7	3,4	2,9	1,2	5,9	8
240	7,8	7,9	7,2	6,9	7,7	8,1
270	6	6,1	2,7	3,8	5,1	7,2
300	6,5	5,4	5,7	2	4,5	6,7
330	7,2	5,9	6,9	5,6	2	7,8
360	7	7,2	3,4	4,3	5,7	8,2
390	6,9	6,3	5	6,5	7,6	6,5
420	5,9	4,1	6,2	2,5	4,6	7,1
450	7,5	5,6	7	4,9	2,3	8,3
480	7,1	3,7	2,9	6,7	4,9	8,1
510	6	2,8	3,7	3,1	6,1	7,4
540	5,8	7,4	5,9	1,6	5,4	7
560	6,7	6,5	7,1	2,4	5,7	6,6
580	6,3	5,1	6,4	4,8	4,6	7
600	6,9	3,6	3,5	6,4	7	7,2
620	5,7	7,1	3,9	6,9	5,1	8,3
640	7	4,5	2,9	5,3	2,2	7,6
660	7,2	2	5,7	3	3,8	6,5
680	7,3	3,9	6,8	2,1	5,7	7,8
700	7,7	5,7	6,3	5	6,7	8,9
720	7,1	7,8	7	6,4	7,1	8,3

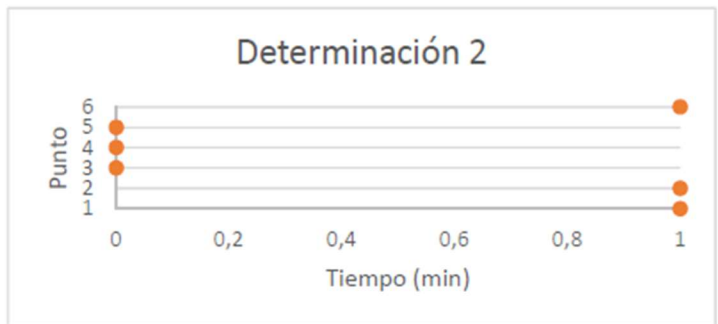


### Apéndice E. Resultados del Tiempo de Recuperación de Desempeño de la Temperatura en el Refrigerador White-Westinghouse.

Determinación 1	
Tiempo	Punto
7	1
6	2
2	3
2	4
5	5
5	6



Determinación 2	
Tiempo	Punto
1	1
1	2
0	3
0	4
0	5
1	6



Determinación 3	
Tiempo	Punto
4	1
3	2
0,5	3
2	4
3,5	5
5	6

