



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
**FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA EN**  
**ALIMENTOS Y BIOTECNOLOGÍA**  
**CARRERA DE INGENIERA BIOQUÍMICA**



---

**Tema:** Calificación de diseño, instalación, operación y desempeño del sistema de generación, almacenamiento y distribución de aire comprimido en el laboratorio Neorfármaco del Ecuador Neorfármaco Cía. Ltda.

---

Trabajo de Titulación, modalidad proyecto de investigación, previa la obtención del Título de Ingenieros Bioquímicos, otorgado por la Universidad Técnica de Ambato, a través de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología.

**Autora:** Leslie Melanie Barros Villacrés

**Tutora:** Dra. Mirari Yosune Arancibia Soria

**Ambato – Ecuador.**

**Marzo - 2021**

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

Dra. Mirari Yosune Arancibia Soria

### **CERTIFICA:**

Que el presente trabajo de titulación ha sido prolijamente revisado. Por lo tanto autorizo la presentación de este Trabajo de Titulación modalidad Proyecto de Investigación, el mismo que responde a las normas establecidas en el Reglamento de Títulos y Grados de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología.

Ambato, 10 de febrero del 2021

Dra. Mirari Yosune Arancibia Soria.

C.I: 1802142461

**TUTORA**

## **DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD**

Yo, Leslie Melanie Barros Villacrés, manifiesto que los resultados obtenidos en el presente Trabajo de Titulación, modalidad Proyecto de Investigación, previo a la obtención del título de Ingeniera Bioquímica son absolutamente originales, auténticos y personales; a excepción de las citas bibliográficas

A handwritten signature in blue ink that reads "Leslie Barros" with a stylized flourish at the end.

Leslie Melanie Barros Villacrés

CI 1804701314

**AUTORA**

## **APROBACIÓN DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL DE GRADO**

Los suscritos Profesores Calificadores, aprueban el presente Trabajo de Titulación, modalidad Proyecto de Investigación, el mismo que ha sido elaborado de conformidad con las disposiciones emitidas por la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología de la Universidad Técnica de Ambato.

Para constancia firma:

---

Presidente del Tribunal

---

Mg. Cristian Fernando Galarza Galarza

C.I. 1803160272

---

Ing. Mg. Dolores del Rocío Robalino Martínez

C.I. 1801769488

Ambato, 02 de Marzo del 2021

## **DERECHOS DE AUTOR**

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que considere el presente Trabajo de Titulación o parte de él, como documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación, según las normas de la Institución.

Cedo los Derechos en línea patrimoniales de mi Trabajo de Titulación, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de este, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora.



Leslie Melanie Barros Villacrés

CI 1804701314

**AUTORA**

## **DEDICATORIA**

*Con mucho cariño le dedico el presente trabajo de graduación a mis padres Luis Aníbal y María Manuela quienes estuvieron siempre guiándome, apoyándome y de quienes aprendí que con disciplina, respeto y perseverancia se pueden alcanzar los objetivos por más difíciles que parezcan. Gracias por su amor incondicional.*

*A mi esposo Alexis y a mi hija Roxy, pilares fundamentales en el transcurrir de mi vida y en especial en mi carrera universitaria, que con su amor, apoyo y comprensión, me incentivan cada día a ser mejor persona y seguir cosechando más triunfos para celebrarlos juntos.*

*A todos ustedes va dedicado este trabajo con mucho amor y respeto, como una muestra de todo lo que ustedes me han enseñado: El que persevera alcanza.*

*Lo logramos...!*

## AGRADECIMIENTOS

*Primeramente a Dios y la Virgen que me han regalado la vida y fortaleza para culminar mi carrera universitaria.*

*Agradezco sinceramente a mis padres que han hecho realidad este sueño, gracias por cada enseñanza, consejos, apoyo, confianza y paciencia, pero lo más importante agradecerles por su continuo esfuerzo y amor infinito.*

*Al Laboratorio Neofármaco, por abrirme las puertas y formar parte de tan linda institución, de manera especial a mi tutora Melissa quien siempre estuvo apoyándome a todo momento y que con paciencia y sus conocimientos hicieron posible este trabajo de tesis. De igual manera un agradecimiento especial a Carlitos, Christian y al equipo de mantenimiento que me brindo su colaboración en todas las etapas de mi tesis.*

*A mi hija y a mi esposo que con su afecto y cariño son los detonantes de mi felicidad, de mi esfuerzo, de mis ganas de buscar lo mejor para nuestra familia. Les agradezco por ayudarme a encontrar el lado dulce de la vida, fueron mi motivación más grande para concluir con éxito este proyecto de tesis.*

## ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

APROBACIÓN DEL TUTOR .....	ii
DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD .....	iii
APROBACIÓN DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL DE GRADO.....	iv
DERECHOS DE AUTOR .....	v
DEDICATORIA .....	vi
AGRADECIMIENTOS.....	vii
CAPÍTULO I.....	1
MARCO TEORICO .....	1
1.1.    Antecedentes investigativos.....	1
1.1.1.    Información general de la empresa Neofármaco. ....	1
1.1.2.    Sistemas de gestión de la calidad.....	2
Buenas practica de manufactura (BPM) .....	2
Aseguramiento de la calidad.....	3
Marco regulatorio de las BPM en el ecuador. ....	3
Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA .....	3
1.1.3.    Relación entre validación y calificación .....	4
1.1.4.    Tipos de validación.....	4
Validación prospectiva .....	4
Validación concurrente.....	5
Validación retrospectiva .....	5
Revalidación .....	5
1.1.4.    Calificación.....	5
Calificación de equipos .....	5
1.1.5.    Etapas de la calificación .....	6
Calificación de diseño (DQ) .....	6
Calificación de instalación (IQ).....	6
Calificación de operación (OQ).....	6
Calificación de performance o desempeño (PQ) .....	6
1.1.7.    Aire comprimido.....	7
1.1.8.    Especificaciones de Aire Comprimido según ISO 8573.....	9
1.1.9.    Criterios de aceptación para la calificación del aire comprimido.....	10
Criterios para partículas no viables.....	11
Criterios para partículas viables .....	15



1.2. OBJETIVOS.....	16
1.2.1. Objetivo general .....	16
1.2.2. Objetivos específicos.....	16
CAPITULO II.....	17
METODOLOGÍA.....	17
2. Materiales y métodos.....	17
2.2.1    Calificación de diseño (DQ) .....	17
2.2.2.    Calificación de instalación (IQ).....	18
2.2.3.    Calificación de operación (OQ).....	19
Contenido de partículas de acuerdo a su tamaño 0,1 µm hasta 5,0 µm. ....	19
Procedimiento para determinar el contenido de humedad del aire comprimido.....	20
Procedimiento para determinar el contenido de aceite .....	21
Procedimiento para análisis microbiológico.....	22
2.2.4.    Calificación de performance o Desempeño (PQ) .....	25
2.2.5.    Análisis de datos .....	26
CAPÍTULO III .....	27
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	27
3.1. Análisis y discusión de resultados .....	27
3.1.1.    Calificación de diseño (DQ) .....	27
3.1.2.    Calificación de Instalación (IQ).....	30
3.1.3.    Calificación de Operación (OQ).....	33
3.1.4.    Calificación de desempeño .....	43
CAPITULO IV .....	47
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	47
4.1        Conclusiones.....	47
4.2        Recomendaciones .....	48

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Esquema general de aire comprimido.....	7
<b>Figura 2.</b> Representación gráfica de la relación entre la temperatura de punto de rocío (Td) y la presión (P) .....	9
<b>Figura 3.</b> Plano del sistema de aire comprimido y puntos de muestreo.....	28
<b>Figura 4.</b> Equipos y componentes del sistema de aire comprimido instalado. ....	30
<b>Figura 5.</b> Diagrama de caja y bigote para tamaño de partícula de 0.5 micras evaluado en cada punto de distribución de aire comprimido .....	35
<b>Figura 6.</b> Diagrama de caja y bigote para tamaño de partícula de 1 micra evaluado en cada punto de distribución de aire comprimido .....	36
<b>Figura 7:</b> Prueba de conteo de partículas.....	33
<b>Figura 8:</b> Medición de Dew Point. ....	40
<b>Figura 9.</b> Medición de Aceite con tubos Dragger.....	42
<b>Figura 10.</b> Diagrama de relación entre la cantidad de partículas y el tamaño registrado en los 3 puntos durante 3 días .....	44
<b>Figura 11.</b> Diagrama de relación entre la temperatura de punto de rocío (°C) y los puntos de distribución durante 3 días.....	45
<b>Figura 12.</b> Plano del sistema de aire comprimido y líneas de suministro.....	53

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Clase de partículas contenidas en el aire para salas limpias y zonas anexas. ....	11
<b>Tabla 2.</b> Clasificación de los grados de limpieza de las salas según el número de partículas .....	11
<b>Tabla 3.</b> Calidad del aire comprimido .....	12
<b>Tabla 4.</b> Atributos de calidad de Aire comprimido .....	13
<b>Tabla 5.</b> Criterios de aceptación de ensayos microbiológicos .....	15
<b>Tabla 6.</b> Puntos de muestreo de aire comprimido a analizar .....	20
<b>Tabla 7.</b> Condiciones para la detección de aceite con tubos Dräger.....	22
<b>Tabla 8.</b> Condiciones de incubación .....	24
<b>Tabla 10.</b> Materiales de construcción .....	31
<b>Tabla 11.</b> Puntos de distribución de aire comprimido en el área de producción .....	32
<b>Tabla 12.</b> Resumen estadístico para 0.5 micras .....	34
<b>Tabla 13.</b> Resumen estadístico para 1 micra.....	36

<b>Tabla 14.</b> Resumen de cumplimiento de la prueba de conteo de partículas no viables en los puntos de distribución .....	38
<b>Tabla 15.</b> Prueba de contenido de partículas viables UFC/ m3(UFC unidades formadoras de colonia) 39	
<b>Tabla 16.</b> Resumen estadístico para los punto de rocío (Dew point) (°C).....	41
<b>Tabla 17.</b> Prueba de contenido de aceite en el sistema de aire comprimido.....	42
<b>Tabla 18.</b> Prueba de conteo de partículas en los puntos de distribución durante 3 días de muestreo	43
<b>Tabla 19:</b> Punto de rocío del aire comprimido durante 3 días de muestreo.....	44
<b>Tabla 20.</b> Prueba de contenido de aceite en el sistema de aire comprimido durante 3 días de muestreo	45
<b>Tabla 21.</b> Prueba de contenido de partículas viables durante 3 días de muestreo UFC/ m3(UFC unidades formadoras de colonia).....	46
<b>Tabla 22.</b> Componentes del sistema de aire comprimido .....	54
<b>Tabla 23.</b> Elementos de control del sistema de aire comprimido .....	59
<b>Tabla 24.</b> Tuberías y accesorios de distribución del sistema de aire comprimido.....	60
<b>Tabla 25</b> Funcionabilidad del sistema de generación, almacenamiento y distribución de aire comprimido.....	63
<b>Tabla 26.</b> Documentación del sistema de generación, almacenamiento y distribución de aire comprimido.....	64
<b>Tabla 27.</b> Equipos utilizados para la calificación de operación y desempeño .....	66
<b>Tabla 28.</b> Evidencia fotográfica del método de conteo de partículas .....	66
<b>Tabla 29.</b> Evidencia fotográfica de prueba de aceite .....	68
<b>Tabla 30.</b> Evidencia fotográfica de prueba microbiológica .....	70

## RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se realizó la calificación del sistema de aire comprimido desde su generación, almacenamiento y distribución en el Laboratorio Neofármaco de la ciudad de Ambato. El aire comprimido se usa ampliamente en varios procesos de producción de medicamentos. Las impurezas del aire comprimido pueden poner en peligro la calidad de los productos, por lo tanto es obligatorio cumplir con los criterios de calidad que rigen este tipo de sistemas de apoyo crítico.

Para la calificación del sistema de aire comprimido se ejecutaron los protocolos e informes de calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ). Para los protocolos DQ se sustentó documentalmente que el diseño cumple con los requerimientos de usuario, del mismo modo en la IQ se verificó condiciones físicas del aire, características y componentes del sistema. En la calificación de operación se verificó el correcto funcionamiento del sistema y los resultados de las pruebas operacionales demuestran que el sistema de aire comprimido cumple con los atributos de calidad según lo establecido en las normas ISPE e ISO 8573; siendo así, clase 2 en contenido de partículas, clase 4 para punto de rocío y clase 2 para contenido de aceite y sin presencia de crecimiento microbiano. Finalmente, en la calificación de desempeño se evaluaron los mismos parámetros durante 3 días, demostrando que el sistema es continuo, reproducible y distribuye aire comprimido de calidad.

**Palabras claves:** Gestión de calidad, calificación, aire comprimido, partículas, punto de rocío, aceite, sistemas críticos, Laboratorio Neofármaco

## ABSTRACT

In this study the compressed the qualification of the compressed air system was carried out from its generation, storage and distribution in the Neorfármaco Laboratory in Ambato city. Air system was qualified starting from its generation, storage and distribution in the Neofármaco Laboratory. Compressed air is widely used in various drug production processes. Impurities in compressed air may jeopardize products. Therefore, it is mandatory to satisfy the quality criteria that govern this type of critical support systems.

For the qualification, the protocols and reports of design qualification (DQ), installation qualification (IQ), operation qualification (OQ) and performance qualification (PQ) were implemented. For DQ protocols, it was supports that the design satisfies the user requirements, in the same way the IQ was verified the physical conditions of the air, characteristics and components of the system. In the operation qualification, the correct operation of the system was verified and the results of the operational tests show that the compressed air system accomplish the quality attributes as established the ISPE and ISO 8573 standards, Thus, class 2 in particle content, class 4 for dew point and class 2 for oil content and without the presence of microbial growth. Finally, in the performance qualification, the same parameters were evaluated for 3 days, showing that the system is continuous, reproducible and distributes quality compressed air.

**Keywords:** Quality management, qualification, compressed air, particles, dew point, oil, critical systems, Neofármaco Laboratory.

# CAPÍTULO I

## MARCO TEORICO

### 1.1. Antecedentes investigativos

#### 1.1.1. Información general de la empresa Neofármaco.

Laboratorio NEOFÁRMACO DEL ECUADOR CIA. LTDA., es una empresa farmacéutica que elabora medicamentos y cosméticos, establece, declara y asume el compromiso permanente con la calidad, productividad, mejora continua, seguridad y salud en sus procesos, así como el cuidado del entorno; cumpliendo la normativa vigente, controlando la calidad y reduciendo riesgos e incertidumbres durante todo el ciclo de vida del producto; asignando para ello, los recursos económicos, técnicos y materiales necesarios y fomentando la innovación, profesionalismo, confianza e incentivando el trabajo conjunto entre los colaboradores y socios estratégicos que permitan ofrecer medicamentos y cosméticos de consumo a nivel nacional e internacional con alta calidad, seguridad, eficacia y precio accesible, garantizando así la satisfacción de nuestros clientes (**Neofármaco, 2020**).

#### Misión

Proveer a la población nacional e internacional medicamentos y cosméticos de alta calidad, seguridad y eficacia y a un costo asequible; contando con procesos e insumos adecuados y controlados, personal altamente calificado, tecnología y servicios de vanguardia que aseguran la calidad durante todo el ciclo de vida del producto (**Neofármaco, 2020**).

#### Visión

Alcanzar el liderazgo en la industria farmacéutica en base a la innovación de la cartera de nuevos productos respaldado con los puntos de venta ubicados estratégicamente en todo el país, con el apoyo de personal especializado y altamente motivado por su filosofía de trabajo en equipo, compromiso con la calidad, venta y servicio; buscando permanentemente el desarrollo integral y equitativo del talento humano a través del bienestar y progreso de todo el personal que hacemos esta industria farmacéutica (**Neofármaco, 2020**).

### **1.1.2. Sistemas de gestión de la calidad**

La ISO 9000 define a la gestión de calidad como el “conjunto de actividades orientadas a dirigir y controlar una organización en lo relativo a la calidad. Generalmente incluye el establecimiento de la política de la calidad a partir del establecimiento de la política de calidad y los objetivos de la calidad, así como la planificación, el control, el aseguramiento y la mejora de la calidad”. De tal manera se cumple con las expectativas de los clientes y la conformidad de los productos que obtienen **(ISO 9000, 2015)**.

Según el informe 37 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el sistema de gestión de calidad se define como una infraestructura apropiada, la cual contempla la estructura organizativa, los procedimientos, procesos y recursos, y las acciones sistemáticas necesarias para asegurar confianza de que un producto o servicio satisfaga los requisitos de calidad **(OMS, 2010)**.

#### **Buenas prácticas de manufactura (BPM)**

Las buenas prácticas de manufactura o comúnmente denominadas BPM según el informe 32 de la OMS son un eje fundamental que asegura la calidad de los productos, y que estos se fabriquen de manera consistente y controlada, según los estándares de calidad adecuados para su uso previsto y según las exigencias de comercialización. El objetivo de las BPM es disminuir los riesgos inherentes a la producción farmacéutica **(OMS, 2010)**.

Las BPM son una herramienta que facilita la descripción en su totalidad del proceso de fabricación considerando desde el proceso de recepción de materia prima hasta el producto finalizado, así también los elementos que participan en la elaboración de producto final **(Chacón, 2019 y Sosa 2014)**.

Además se exigen procesos de fabricación claramente definidos, la comprobación (correspondiente a validación/calificación) de las etapas críticas para el proceso de fabricación, personal capacitado, infraestructura apropiado, materiales y equipos adecuados, procedimientos y metodologías claras, registros de todo lo involucrado al producto, almacenamiento y distribución adecuado, seguimiento de quejas y reclamos **(Cornejo, 2015)**.

## **Aseguramiento de la calidad**

Conjunto de acciones planificadas y sistemáticas, implementadas en el Sistema de Calidad, que son necesarias para proporcionar la confianza adecuada de que un producto satisfará los requisitos dados sobre la calidad.

### **Marco regulatorio de las BPM en el Ecuador.**

Mediante el registro oficial 257 (Normativa de buenas prácticas para laboratorios farmacéuticos) del 7 de junio del 2018. La dirección ejecutiva de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) el ente encargado de establecer una política nacional de la salud en la cual se norme regule y controle las actividades relacionadas con la salud, esto según el artículo 361 de la Constitución de la República del Ecuador.

Además, según la ley Orgánica de Salud en su Artículo 131, establece que: "El cumplimiento de las normas de buenas prácticas de manufactura, almacenamiento, distribución, dispensación y farmacia, será controlado y certificado por la autoridad sanitaria nacional"; siendo ARCSA la autoridad responsable de expedir la normativa técnica, estándares y protocolos para control y vigilancia sanitaria de los productos y establecimientos en el país (**ARCSA, 2018**).

El Comité de Expertos en Especificaciones para las preparaciones Farmacéuticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), mediante informe Técnico No. 37 (WHO Technical Report Series No. 908 y 996 ), establece las guías de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos; y las guías de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Biológicos, adoptando oficialmente dichas consideraciones para expedir la normativa técnica sanitaria para medicamentos en general.

### **Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA**

En vista de la necesidad de mejorar la calidad de control se crea el organismo técnico el cual es el encargado de la regulación, control técnico de vigilancia sanitaria de varios productos de uso y consumo humano, los cuales están sujetos a vigilancia y control sanitarios establecidos en la ley Orgánica de salud. Uno de sus roles principales es otorgar el permiso de funcionamiento, en el caso de los laboratorios



farmacéutico debe ser renovado anualmente tras ser auditado según el informe 37 de las BPMs (ARCSA, 2018).

### **1.1.3. Relación entre validación y calificación**

Tanto la validación como la calificación son componentes esenciales de un mismo concepto que se complementan, ya que la calificación es parte de la validación. El término calificación hace referencia a equipos, servicios y sistemas, mientras que la validación aplica a procesos (Echeverría y Martínez, 2017). Mientras que, según (Jimenez, 2014) una validación es el acto documentado de probar que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce realmente a resultado esperado.

En la industria farmacéutica se requiere documentar y realizar tanto calificaciones y validaciones para equipos de producción y control de calidad, métodos analíticos, procesos de producción (estériles y no estériles), procedimientos de limpieza, sistemas de agua, aire, vapor, instalaciones y sistemas informáticos. De esta manera se da cumplimiento a los requisitos estipulados en el informe 37 de la OMS; siendo el ARCSA el encargado de revisar que se cumplan las especificaciones mencionadas conforme la guía de verificación de buenas prácticas de manufactura (OMS, 2010).

### **1.1.4 Tipos de validación**

Según el informe 32 de la OMS se reconocen los siguientes métodos de validación, basados en una visión cronológica de la producción industrial (González, 2005; Roldán, 2011).

#### **Validación prospectiva**

Esta validación corresponde a todos los procesos en desarrollo, los cuales serán implementados a nivel industrial, cuyo producto no ha sido comercializado, basándose en un análisis de riesgo del proceso productivo (Gamil, 2015; Roldán, 2011).

### **Validación concurrente**

En esta validación se demuestra y establece que el proceso que se encuentra en marcha de manera rutinaria cumple con lo especificado. La información es recolectada durante el proceso para realizar un monitoreo de las variables críticas durante el proceso (**Chacón, 2019**).

### **Validación retrospectiva**

Implica la evaluación de datos históricos que evidencien documentalmente que el proceso cumple con las especificaciones establecidas, considerando que los procedimientos, composición del producto y los equipos no hayan sido modificados (**WHO, 2015**). Para que esta validación sea aceptada se debe usar datos de entre 25 lotes consecutivos en un período de un año (**ARCSA, 2018**).

### **Revalidación**

Esta validación aplica cuando se da un cambio en una parte de la operación o existe alguna alteración, se procede a validar nuevamente evaluando los mismos criterios de la validación inicial, verificando que no afecten de manera negativa a las características y especificaciones ya establecidas (**Chacón, 2019**).

#### **1.1.4. Calificación**

Es la evidencia que demuestra tanto experimental y documentalmente que cualquier instalación, sistema y equipo funciona de manera correcta cumpliendo las especificaciones establecidas. La calificación implica prevención de problemas así como la seguridad, evitando reparaciones inesperadas, prolongando su vida útil, ofreciendo así un alto grado de confianza (**Echeverría & Martínez, 2017; García, 2010**).

#### **Calificación de equipos**

Acción de probar y documentar que cualquier equipo analítico cumple con las especificaciones requeridas y funciona adecuadamente para su uso previsto (**WHO, 2015**). Consiste en una serie de verificaciones y ensayos que se efectúan para asegurar que cumplen con las especificaciones de diseño, instalación, operación y del proceso, lo que conlleva a que las operaciones futuras sean confiables, disminuyendo

problemas de funcionamiento con repercusión a la calidad del producto (**Echeverría y Martínez, 2017**). A menudo la calificación es la etapa inicial de una validación, pero no constituye todo el proceso de validación.

#### **1.1.5. Etapas de la calificación**

Las siguientes etapas se deben realizar para todo sistema, área y equipo.

##### **Calificación de diseño (DQ)**

Se inicia con un estudio de ingeniería preliminar, se asegura que las instalaciones, sistemas de apoyo crítico, equipos han sido instaladas correctamente, de acuerdo con las especificaciones del usuario. Se verifica de manera documental que los diagramas de diseño, proformas, planos y especificaciones cumplan lo solicitado (**Chacón, 2019**).

##### **Calificación de instalación (IQ)**

Corresponde a la verificación documentada de que los equipos, áreas o sistemas nuevos o modificados usados durante los procesos de fabricación, cumplan con las especificaciones del diseño aprobado y recomendaciones del fabricante, además que su instalación sea la adecuada (**Flores, 2012**). Se verificará identificación, ubicación, instalación y toda medida de seguridad para el sistema/equipo, así como la documentación pertinente (**García, 2010**).

##### **Calificación de operación (OQ)**

Es aquella en la cual se verifica documentalmente que las instalaciones, sistemas y equipos operan de forma adecuada, cumpliendo los parámetros de operación, aquí se comprueba mediante pruebas que todos los parámetros operacionales funciones satisfactoriamente en todos los rangos esperados (**Echeverría y Martínez, 2017**).

##### **Calificación de performance o desempeño (PQ)**

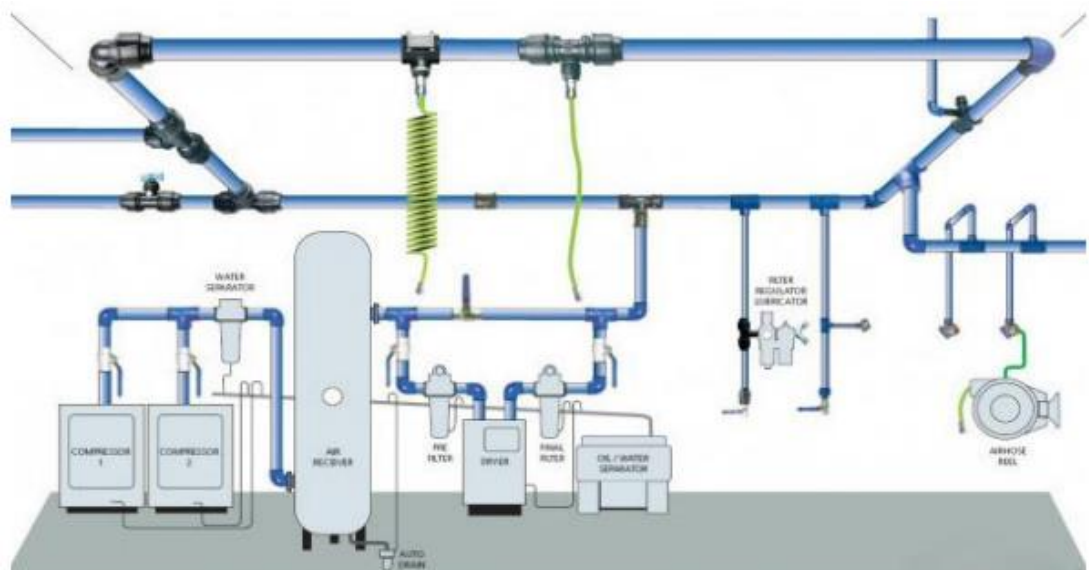
También llamada calificación de ejecución en la cual se evidencia documentalmente que las instalaciones, sistemas y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos. Aquí se incluyen todas las pruebas que demuestran que el equipo/sistema provee reproductividad y se desempeña

consistentemente de acuerdo a las especificaciones por periodos prolongados (Tobar, 2019).

## 1.2. Aire comprimido

Se considera aire comprimido al aire que ha sido reducido a volúmenes muy pequeños con el fin de aumentar la presión de mismo. Una de las principales aplicaciones es en la neumática puesto que emplea aire comprimido para transmitir energía y de esa manera hacer funcionar mecanismos (Cornejo, 2015; Tobar, 2019).

Los elementos principales que componen una red de aire comprimido son: compresor, enfriadores, pre filtros, post filtros, secadoras/deshidratadoras de aire, tanques o depósitos y la red de tuberías como se muestra en la siguiente figura:



**Figura 1.** Esquema general de aire comprimido (Narváez, 2018).

### **Sistema de aire comprimido en Laboratorios Neofármaco**

El sistema de aire comprimido es un sistema de apoyo crítico en la industria farmacéutica, debido a que interviene en todo el proceso de fabricación de medicamentos, y está relacionado directa e indirectamente con los atributos de calidad del producto dependiendo de su grado de contacto con el mismo.

El sistema de aire comprimido se encuentra formado por los siguientes componentes: compresores de tornillo, filtros coalescentes, tanque de acumulación, secador de aire, líneas de distribución y manómetros (**Carrión, 2017**).

Los compresores de aire son dos: El compresor (Atlas Copco, Italia) como compresor principal y compresor (Ingersoll Rand, España) como compresor de respaldo en caso de sobredemanda. Los dos compresores son de desplazamiento positivo, funcionan mediante dos tornillos (hembra y macho) que comprimen el aire. El motor transmite energía mecánica al depósito del compresor a través de una polea (**Pincar, 2019**). Al momento que los tornillos empiezan a girar, crean una succión por la toma de aire mientras va aumentando la presión de este a través de las cavidades. Los dos compresores instalados poseen secadores, refrigeradores, con inyección de aceite que cumplen con la función de secar el aire húmedo, evaporar el refrigerante, extraer el calor del aire y drenar el condensado; para que fluya aire seco (**Atlas Copco, 2014**).

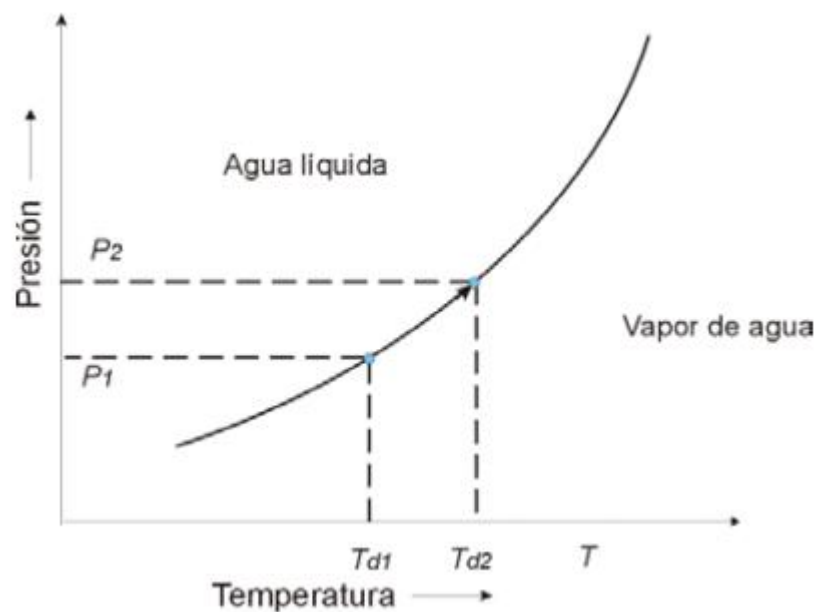
El sistema de aire comprimido consta de un panel de control fácil de usar que incluye el interruptor de arranque/parada y el botón de parada de emergencia. El aire comprimido pasa por filtros coalescentes de alto rendimiento (DD, PD, QD, Bélgica), estos filtros eliminan aerosoles de aceite, polvo húmedo, microorganismos y gotas de agua del aire comprimido (**Neofármaco, 2020**).

Los compresores se activan automáticamente a un tiempo definido o cuando la presión del tanque acumulador de aire comprimido desciende a una presión definida indicada por el manómetro analógico. El aire comprimido es almacenado en el tanque acumulador de aire mediante tuberías de acero inoxidable 304 las cuales cumplen con las normas para transporte de fluidos. El aire recorre a través de las líneas de salida y pasa hasta llegar a un filtro coalescente de policarbonato (**Neofármaco, 2020**).

Después el aire se dirige a otros filtros de secado, además de indicadores de presión (manómetros), para posteriormente fluir hacia las líneas de distribución de aire previo a los puntos de aire comprimido dentro de las áreas de producción. (**Neofármaco, 2020**).

El aire comprimido que llega a las áreas de producción pasa por filtros de policarbonato que tienen la finalidad de retener partículas y los condensados o aerosoles de aceites que pueden ir viajando por el caudal del aire comprimido, los mismos que garantizan la calidad de aire comprimido usada en los diversos procesos de manufactura de los productos farmacéuticos no estériles (Neofármaco, 2020).

**Puntos de rocío (Dew Point)** es la forma de expresar cuanto vapor de agua existe como un líquido, un sólido o un gas bajo una amplia gama de condiciones, su valor depende de la presión del gas, ya que al aumentar la presión del gas aumenta la temperatura de punto de rocío como se ve en la figura 2. En el caso del aire comprimido el valor indicaría el punto de temperatura limite, en el cual el agua comenzaría a condensarse en la red de suministro (Martines y Gómez, 2008).



**Figura 2.** Representación gráfica de la relación entre la temperatura de punto de rocío ( $T_d$ ) y la presión ( $P$ ) (Martines y Gómez, 2008).

### 1.3. Especificaciones del aire comprimido según ISO 8573

La normativa ISO-8573 es un grupo de normas internacionales que define los métodos y las pruebas que deben utilizarse para determinar los contaminantes presentes en el aire comprimido. La norma se divide en nueve partes: la primera trata

sobre los requisitos de calidad del aire comprimido, y siguientes partes describen los métodos de prueba según sea el tipo de contaminante.

- ISO8573-1:2010 establece los estándares de calidad del aire comprimido por cada metro cúbico de aire comprimido
- ISO8573-2:2007 especifica los métodos de prueba para contenido de aceite
- ISO8573-3:1999 especifica el método de prueba para la medición de la humedad
- ISO8573-4:2001 especifica el método de prueba para contenido de partículas sólidas
- ISO8573-5:2001 especifica el método de prueba para contenido de vapores de aceite y disolventes orgánicos
- ISO8573-6:2003 especifica el método de prueba para contenido de contaminantes gaseosos
- ISO8573-7:2003 especifica el método de prueba para contenido de contaminantes microbiológicos posibles
- ISO8573-8:2004 especifica la prueba para contenido de partículas sólidas por concentración másica
- ISO8573-9:2004 especifica el método de prueba para contenido de agua líquida

Para expresar la pureza del aire comprimido se representa de la siguiente manera: ISO 8573-1: 2010 [A: B: C]. “A” representa la clase de partículas sólidas; “B” humedad y agua; y “C” de aceite en cualquiera de sus formas (líquido, aerosol y vapor).

### **1.3.1. Criterios de aceptación para la calificación del aire comprimido**

La norma ISO 14644-1:2015 establece y regula las normas internacionales de fabricación para todas las áreas industriales y especifica la clasificación de la limpieza del aire en función de la concentración de partículas en el aire según tabla 1. Cada operación de fabricación debe poseer un grado de limpieza adecuado para reducir los riesgos de contaminación ya sea en condiciones de reposo o de

funcionamiento, por lo cual estas zonas deben ser diseñados según los criterios mostrados en la tabla 2.

Por lo cual el laboratorio Neofármaco cumple con el criterio de ISO 8 y Grado D para medicamento no estériles.

**Tabla 1.** Clase de partículas contenidas en el aire para salas limpias y zonas anexas (ISO 14644-1:2015).

Numero de clasificación N de ISO	Valor máximo de las concentraciones de partículas (partículas por metro cubico de aires) igual o mayor a los tamaños indicados en el cuadro inferior					
	0.1µm	0.2µm	0.3µm	0.5µm	1µm	5µm
<b>Clase ISO1</b>	10	2	-	-	-	-
<b>Clase ISO2</b>	100	24	10	4	-	-
<b>Clase ISO3</b>	1000	237	102	35	8	-
<b>Clase ISO4</b>	10000	2370	1020	352	83	-
<b>Clase ISO5</b>	100000	23700	10200	3520	832	29
<b>Clase ISO6</b>	1000000	237000	102000	35200	8320	293
<b>Clase ISO7</b>	-	-	-	-	83200	2930
<b>Clase ISO8</b>	-	-	-	-	832000	29300
<b>Clase ISO9</b>	-	-	-	-	8320000	293000

**Tabla 2.** Clasificación de los grados de limpieza de las salas según el número de partículas (Galvez, Ruiz, Soria, & Clares, 2011).

Grado de limpieza	Número máximo de partículas de tamaño igual o superior al indicado en la tabla permitido por m <sup>3</sup>			
	En reposo		En funcionamiento	
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
<b>A</b>	3.520	20	3.520	20
<b>B</b>	3.520	29	352.000	2.900
<b>C</b>	352.000	2.900	3.520.000	29.000
<b>D</b>	3.520.000	29.000	Sin definir	Sin definir

### **Criterios para partículas no viables**

Según ISO 8573-1: 2010 regula los valores máximos admitidos de:



- Partículas sólidas: las cuales son minúsculas porciones de materia tales como polvo u óxido. Las partículas gruesas en el aire exterior se filtrarán en la entrada de aire del compresor y son eliminadas por los filtros intermedios coalescentes. Por lo que se debe verificar que el sistema de generación, almacenamiento y distribución (materiales de construcción & residuos de fabricación) no representan fuente de contaminación para el aire entregado a nivel de concentración de particulado (**Martín & García, 2014**).
- Agua: el aire atmosférico contiene partículas de agua dispersas en estado gaseoso y, al ser comprimido, su concentración aumenta debido a las leyes de termodinámica ya que la temperatura aumenta de manera significativa en función de la presión.
- Aceite: al ser un elemento necesario para la lubricación de los compresores, este puede ingresar de 2 formas: líquida y vapor, provocando contaminación, en mayor o menor medida, el caudal de aire comprimido y producir desperfectos (grumos, burbujas, imperfecciones)

**Tabla 3.** Calidad del aire comprimido (ISO 8573:1:2010)

ISO 8573-2010 Clase de Calidad	Partículas Sólidas			Agua/ humedad	Aceite (aerosol)
	Máximo número de partículas por m <sup>3</sup> . Tamaño de partícula d es micras			Punto de rocío	Concentrac ión líquido y vapor
Clase 0	0.10 ≤ d ≤0.5	0.5 ≤ d ≤1.0	1 ≤ d ≤ 5.0	°C/°F	mg/m3
<b>1</b>	≤ 20,000	≤ 400	≤ 10	≤ -70 / -94	≤ 0.01
<b>2</b>	≤ 400,000	≤ 6,000	≤ 100	≤ -40 / -40	≤ 0.1
<b>3</b>	-	≤ 90,000	≤ 1,000	≤ -20 / -4	≤ 1
<b>4</b>	-	-	≤ 10,000	≤ +3 / +37.4	≤ 5
<b>5</b>	-	-	≤ 100,000	≤ +7 / +44.6	-
<b>6</b>	-	-	-	≤ +10 / +50	-
<b>0</b>	Según lo especificado por el usuario del equipo en función de la evaluación de riesgos. Más estricto que la clase 1			Especificado por el usuario	Especificado por el usuario

Según la Sociedad Internacional de Ingenieros Farmacéuticos (ISPE), establece las consideraciones para evaluar los atributos de calidad (según los requisitos del producto / proceso) para un gas pueden definirse como se muestra en la tabla 4 (ISPE, 2011).

**Tabla 4.** Atributos de calidad de Aire comprimido, (ISPE, 2011)

<b>Partículas (viables y no viables)</b>	Normalmente iguales a las condiciones de reposo del área de servicio
<b>Humedad</b>	Aplicaciones estériles o no estériles - No más de 2,5 g / kg ( $\leq +3^{\circ}$ C) punto de rocío)
<b>Hidrocarburos (aceite)</b>	NMT 0.01 mg / m <sup>3</sup>
<b>Recuento microbiano</b>	Los límites de las pautas no estériles se establecerán en función de los límites de carga biológica del producto. Nivel típico NMT 5 ufc / m <sup>3</sup>

### **Partículas solidas**

Hay varios métodos y una variedad de instrumentación disponibles para detectar, dimensionar y cuantificar partículas en gases comprimidos. Los métodos incluyen el recuento de partículas por láser, el recuento de núcleos de condensación junto con el tamaño de las partículas de movilidad de exploración, análisis de movilidad diferencial y captura de membrana (ISPE, 2011).

### **Humedad**

La humedad en los gases de proceso se mide generalmente como punto de rocío o punto de rocío a presión. Los métodos suelen incluir dispositivos de condensación, por ejemplo: higrómetros de punto de rocío de espejo refrigerado, higrómetros electrolíticos, higrómetros de impedancia, sensores de humedad relativa de película de polímero (Carrión, 2017; Shukla et al., 2011).

### *Higrómetro electrolítico*

Este método se describe en La Farmacopea Europea (PhEur) y en la Farmacopea de Estados Unidos (USP) como un método para determinar el agua en los gases. El método se basa sobre la absorción de agua por el pentóxido de difósforo para producir ácido fosfórico como conductor eléctrico. Un voltaje es aplicado al agua para producir electrólisis. La corriente resultante es proporcional al contenido de agua y se basa en la ley de Faraday. Esta técnica ofrece datos estables y repetibles, sin embargo, se debe tener más atención en la misma (**ISPE, 2011; Shukla et al., 2011**).

### *Higrómetros de impedancia*

Usualmente son sensores basados en cerámica, óxido de aluminio y óxido de silicio. Estos sensores se basan en un cambio en propiedad eléctrica como capacitancia, impedancia o resistencia de una capa porosa en respuesta a la humedad en el gas corriente. Cuando se calibran y mantienen adecuadamente, estos instrumentos pueden proporcionar resultados de buena calidad. La calibración es requerida de forma regular (**ISPE, 2011**).

## **Hidrocarburos**

Según **ISPE**, se pueden identificar dos métodos distintos según el tipo de componente de hidrocarburo objetivo:

1. Hidrocarburos totales (THC): Hidrocarburo total (neblina de aceite) es el término para los aceites que pueden formar un aerosol que permanecerá suspendido en el aire hasta que choca contra una superficie. Estos pueden detectarse y cuantificarse utilizando tubos indicadores. Los tubos contienen productos químicos que están diseñados para reaccionar con una sustancia introducida y, como resultado, cambian de color. Estos son típicamente de un solo uso. Los tubos indicadores de aceite están diseñados para monitorear aceites y nieblas específicos derivados de una variedad de minerales y aceites sintéticos. Los límites de detección dependen del volumen de gas expuesto al medio del tubo y el tipo específico de aceite. Estos tubos no están diseñados para detectar humos de hidrocarburos (**Granda, 2018; ISPE, 2011**)

2. Hidrocarburos volátiles totales (TVHC): Los hidrocarburos volátiles son compuestos que son gases o líquidos que pueden evaporarse y actuar como gas. El método no detecta nieblas de aceite. Los TVHC pueden comprender muchos tipos diferentes de hidrocarburos volátiles (Ecopetrol, 2009).

### **Criterios para partículas viables**

Respecto a la norma ISO 8573-7, trata sobre el análisis microbiológico de aire comprimido, evalúa organismos microbiológicos viables que forman colonias (levaduras, bacterias, endotoxinas) presentes en los compresores o ductos del aire comprimido, ya que estos pueden afectar al producto final.

En el área de microbiológica para aplicaciones no estériles, según la normativa ISPE, los límites de la guía serán establecidos en base a los límites de la carga biológica del producto. El nivel típico es de 5 cfu/m<sup>3</sup> (ISPE, 2011).

Se debe realizar ensayos para determinar: aerobios totales, mohos-levaduras y al menos un análisis para determinar patógenos.

**Tabla 5.** Criterios de aceptación de ensayos microbiológicos (ISPE, 2011).

<b>Ensayo microbiológico</b>	<b>Método de burbujeo en diluyente*</b>
	<b>Criterios de aceptación**</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Patógeno)	Ausente/m <sup>3</sup>
<i>Salmonella spp</i> (Patógeno)	Ausente/m <sup>3</sup>
<i>Escherichia coli</i> (Patógeno)	Ausente/m <sup>3</sup>
<i>Pseudomona aeruginosa</i> (Patógeno)	Ausente/m <sup>3</sup>
<i>Aerobios totales</i>	< 5 ufc / m <sup>3</sup>
<i>Mohos-levaduras</i>	< 5 ufc / m <sup>3</sup>

## **1.1. OBJETIVOS**

### **1.2.1. Objetivo general**

Calificar el diseño, instalación, operación y desempeño del sistema de generación, almacenamiento y distribución de aire comprimido en el laboratorio Neofármaco del Ecuador Cía. Ltda.

### **1.2.2. Objetivos específicos**

- Elaborar y ejecutar el protocolo/informe de calificación de diseño para demostrar que cumplen con las especificaciones y requerimientos del usuario.
- Elaborar y ejecutar el protocolo/informe de calificación de instalación para demostrar que cumplen con el diseño e instalación adecuada para el uso correcto.
- Elaborar y ejecutar el protocolo/informe de calificación de operación para demostrar que cumplen con la adecuada operatividad en la planta.
- Elaborar y ejecutar el protocolo/informe de calificación de desempeño para demostrar que cumplen con el adecuado desempeño para el uso previsto.

## **CAPITULO II METODOLOGÍA**

### **2. Materiales y métodos**

#### **2.2.1 Calificación de diseño (DQ)**

Se verificó, garantizó y documentó que el sistema de aire comprimido se ajusta a las especificaciones de diseño en conformidad a los requerimientos del usuario ISO 8573-1: 2010 [2: 4: 2].y además se evidenció documentalmente que cumple con las exigencias y atributos de las BPM en el Laboratorio NEOFÁRMACO DEL ECUADOR NEOFÁRMACO CIA. LTDA. Documento en el cual se contempló los siguientes puntos:

- Objetivo
- Alcance
- Definiciones
- Documentos de referencia
- Responsabilidades
- Descripción
  - Sistema de aire comprimido
  - Ubicación del sistema de aire comprimido
- Criterio de aceptación
- Plan de estudio
  - Requerimientos de usuario (URS)
  - Especificaciones técnicas de usuario
  - Identificación de los componentes para calibración.
  - Materiales de construcción
  - Datos de proveedor/ fabricante
  - Tabla de convenciones
  - Distribución de puntos de uso del sistema de aire comprimido en producción
  - Revisión de planos
  - Revisión de documentación relacionada con el sistema de generación, almacenamiento y distribución de aire comprimido

- Revisión de servicios de apoyo
- Mantenimiento preventivo del sistema de generación, almacenamiento y distribución de aire comprimido
- Informe de calificación de diseño
- Control de cambios y desvíos (casos en los que se debe revalidar)
- Aprobación del protocolo e informe final de calificación
- Control de documentos
- Anexos

### **2.2.2. Calificación de instalación (IQ)**

Se verificó, aseguró y documentó que el Sistema de Aire Comprimido se ajusta a las especificaciones de instalación y a lo detallado en conformidad por el fabricante en el manual de operación y además se evidenció documentalmente que está instalado de acuerdo con las especificaciones de diseño, los requisitos de proceso y cumple con los procedimientos operativos estándar y los requisitos de BMP en el Laboratorio NEOFÁRMACO DEL ECUADOR NEOFÁRMACO CIA. LTDA. Documento en el cual se contempló los siguientes puntos:

- Objetivo
- Alcance
- Definiciones
- Documentos de referencia
- Responsabilidades
- Descripción
- Sistema de aire comprimido
- Plan de estudio
  - Revisión de instalaciones
  - Especificaciones
  - Distribución de puntos de uso del sistema de aire comprimido en producción
  - Revisión de plano
  - Revisión de documentación (procedimientos, limpieza, mantenimiento preventivo)

- Revisión de servicios de apoyo
- Revisión de servicios de apoyo
- Informe de calificación de instalación
- Control de cambios y desvíos (casos en los que se debe revalidar)
- Aprobación del protocolo e informe final de calificación
- Control de documentos
- Anexos

### **2.2.3. Calificación de operación (OQ)**

Se verificó, aseguró y documentó que el que el Sistema de Aire Comprimido se ajuste a las especificaciones operacionales para su uso en la Industria Farmacéutica en conformidad para la producción de medicamentos no estériles, se evidenció documentalmente que el sistema opera de acuerdo con las especificaciones, los requisitos de proceso y cumple con los procedimientos operativos estándar y los requisitos de BMP en el Laboratorio NEOFÁRMACO DEL ECUADOR NEOFÁRMACO CIA. LTDA. Se realizaron las siguientes pruebas de operación en el área de producción:

#### **Contenido de partículas de acuerdo con su tamaño 0,1 µm hasta 5,0 µm**

Se determinó el contenido de partículas, según su tamaño. Se usó el contador de partículas (Met one, Alemania), el cual permite la recolección de seis litros por minuto. Se cuantificó el número y tamaño de partículas no viables contenidos en el flujo de aire comprimido, el resultado se expresó en partículas/m<sup>3</sup> (**Hach Company, 2013**).

Para el ensayo se adaptó a un extremo del flujómetro de aire (Dwyer, Italia), se reguló el flujo y el otro extremo se conectó con el difusor de aire comprimido a un dispositivo cilíndrico que aisló el flujo de aire continuo, y al otro extremo se colocó el equipo contador de partículas. Se realizó el muestreo y se determinó tanto el tamaño como la cantidad de particulado existente durante 60 s con según la norma ISO 8573-1, de acuerdo con la tabla 1 (calidad del aire comprimido ISO 8573:1:2010). En todos los casos se realizaron tres repeticiones y se tomaron



muestras de los difusores (salidas) de aire comprimido del área de producción (tabla 6) establecidos en el plano del sistema y muestreo de aire comprimido (anexo 1).

**Tabla 6.** Puntos de muestreo de aire comprimido a analizar

NUMERO	CODIGO	Puntos de Muestreo
0	0AC	Piso técnico (filtros)
1	1AC	Envasadora de Líquidos 2
2	2AC	Semisolidos (Turboemulsor)
3	3AC	Semisolidos GGM
4	4AC	Líquidos de bajo volumen
5	5AC	Mezcla 1
6	6AC	Recubrimiento
7	7AC	Blister
8	8AC	Granuladora
9	9AC	Tableteadora 2
10	10AC	Tableteadora 1
11	11AC	Secado y granulación 1
12	12AC	Secado y granulación 2

### **Determinación del contenido de humedad del aire comprimido**

Se determinó el punto de rocío del vapor de agua, mediante un termo-higrómetro (WS-300, Italia) el cual midió directamente el punto de rocío (Dew point) al pasar una corriente de aire comprimido a través del sensor. Como condición del sistema trabajó a un flujo constante (Vega, 2016). Los puntos de toma de muestra fueron los indicados en la tabla 6.

Para el cálculo de la temperatura de punto de rocío, que está en función de la humedad relativa y la temperatura, se utilizó la siguiente relación (Martines y Gómez, 2008).

- Humedad relativa del aire

$$\%HR = \frac{e}{e_s} \times 100$$

$e$  = Presión de saturación de vapor de agua (Pa)

$e_s$  = Presión de saturación de vapor de agua

- Presión de saturación de vapor de agua

Para el intervalo de  $-45 \dots +60$  °C ( $U < 0,6$  %L)

$$e_s(t) = \exp \left[ \ln(611.2) + \left( \frac{17.62 \times t}{243.12 + t} \right) \right]$$

$e_s$  = Presión de saturación de vapor de agua (Pa)

$t$  = Temperatura ambiente o de bulbo seco (°C)

Una vez calculada la presión de saturación de vapor a temperatura ambiente, obtenemos la presión parcial de vapor de agua partir de la humedad relativa con la siguiente ecuación:

$$e = \frac{\%HR}{100} \times e_s(t)$$

Temperatura de punto de rocío ( $t_d$ ):

$$e = e_s(t_d)$$

$$e_s(t) = \exp \left[ \ln(611.2) + \left( \frac{17.62 \times t_d}{243.12 + t_d} \right) \right]$$

$$(t_d) = \frac{243.12 \times \ln(e) - 1559.72}{24.03 - \ln(e)}$$

El muestreo se realizó según la norma ISO 8573-1, conforme lo descrito en la tabla 1 (calidad del aire comprimido) ISO 8573:1:2010, con un mínimo de tres repeticiones.

### **Procedimiento para determinar el contenido de aceite**

Para la determinación de aceite se usó tubos indicadores (Dräger, Alemania) los cuales están diseñados para reaccionar químicamente y cambiar de color como se indica en la tabla 7.

**Tabla 7.** Condiciones para la detección de aceite con tubos Dräger (Dräger, 2006).

<b>Tipo de Aceite</b>	<b>Atlas Copco Roto injectfluid</b>
<b>Límite de detección</b>	7.5µg
<b>Cambio de color</b>	Beige pálido
<b>Volumen de muestra</b>	10 L
<b>Humedad máxima</b>	20 mg H <sub>2</sub> O/L
<b>Valor de referencia evaluado</b>	0.1 mg/m <sup>3</sup>
<b>Tiempo de medición</b>	18 min 45 s

Se usó los tubos indicadores de aceite a una temperatura entre 10 a 30 ° C, los puntos a muestrear son los mismos indicados en la tabla 6. Se procedió a limpiar y luego se rompió ambos extremos del Tubo Dräger. Se insertó el tubo, asegurándolo dentro del soporte teniendo en cuenta la dirección del flujo indicada por la flecha. Se puso en marcha el cronómetro (Accusplit, Estados Unidos) ajustando el tiempo según tabla 7 (Dräger, 2006).

Una vez concluida la medición, se retiró el Tubo Dräger del soporte y se dobló entre los dos puntos señalados de la ampolla interna rellena de reactivo, posteriormente se colocó el fluido de la ampolla en la capa indicadora. Por acción de la gravedad se dejó caer el reactivo del Tubo Dräger hasta que aproximadamente 10 mm de la capa indicadora esté impregnado con el líquido de la ampolla. Después de 1 minuto se procedió a la evaluación de color, tal como se indica en la tabla 3. El sistema se evaluó a flujo constante, con 3 repeticiones (Dräger, 2012).

### **Procedimiento para análisis microbiológico**

Los procedimientos analíticos se realizaron en el laboratorio de control de calidad (análisis microbiológico) y se incluyen las siguientes operaciones:

Se trabajó con el método de burbujeo en diluyente, utilizado para determinar el número de partículas viables en un volumen determinado de aire comprimido el cual consiste en exponer 100 ml de diluyente a un flujo de aire comprimido 5 pie<sup>3</sup>/h por 10 minutos, para determinar el número de microorganismos viables expresado en m<sup>3</sup>.

Se realizó un blanco con diluyente estéril y se rotuló los frascos con los diluyentes con el código AC y el número que corresponda según tabla 6, una vez esterilizados. Posteriormente, en cada punto de muestreo se colocó un extremo del acople al punto de aire comprimido y el otro extremo a la entrada del flujómetro de aire (Dwyer, Italia); de igual manera se colocó el extremo de otra manguera a la salida del flujómetro y el otro extremo fue insertado en el frasco de diluyente. El tiempo de exposición fue de 10 min, inmediatamente se detuvo el flujo de aire y se retiró la manguera del frasco, sellando el agujero para evitar contaminación.

### **Abastecimiento y puesta a punto**

Medios de cultivo: se preparó previamente y se dejó ambientar antes del análisis microbiológico según tabla 8.

Diluyente estéril: se preparó 14 frascos con diluyente y se colocó 100 ml de diluyente y se procedió a sellar el agujero de la parte superior de la tapa con cinta indicadora de esterilización, se autoclavó en autoclave vertical (Market Forge, España) a 121 °C, 15 PSI por 15 min.

Materiales desinfectados (mangueras y acoples): las mangueras se desinfectaron con alcohol al 70% y se cubrió con papel aluminio para evitar su contaminación.

Flujómetro: se verificó que el flujómetro DWYER se encuentre calibrado antes de su uso; el flujo de aire fue de 5 *pies*<sup>3</sup>/h por 10 minutos.

### **Conservación y Transporte de la muestra**

Las muestras se colocaron en una hielera (cooler) con gel refrigerante, el cual se distribuyó uniformemente en la base y en los laterales, para asegurar que la temperatura del contenedor no sea mayor a 10 °C, y conservar las muestras hasta su traslado al laboratorio de microbiología.

### **Siembra en superficie (patógenos):**

Se transfirió 0.1 ml de la muestra y se procedió al estriado simple. Posteriormente se incubó las muestras en la incubadora/estufa (Mettler, España) conforme a la tabla 8.

*Vertido en placa (Aerobios totales, Mohos-levaduras)*

Se transfirió 1 ml de la muestra en el diluyente y se colocó ente 15 - 20 ml de agar fundido a 45 °C. Posteriormente se incubó conforme a la Tabla 8.

**Tabla 8.** Condiciones de incubación

<b>Microorganismo</b>	<b>Condiciones de incubación*</b>
Aerobios totales	<b>Trypticase Soya Agar (TSA) (Merk, Alemania)</b> 30-35 °C 3-5 días
Mohos-levaduras	<b>Agar Sabouroud (Merk, Alemania)</b> 20-25 °C 5-7 días
<i>Escherichia coli</i>	<b>Agar MacConkey (Merk, Alemania)</b> 30-35 °C 18-72 horas

### **Cálculos y reporte de resultados (método de burbujeo en diluyente)**

Los resultados del análisis de muestreo activo, las unidades formadoras de colonias (UFC)/ml obtenidas del recuento en placa de agar y se tomó en cuenta el flujo de aire que pasa a través de mismo.

- *Cálculo para conversión de pies cúbicos estándar por minuto (SCFH) a m<sup>3</sup> en relación al tiempo de exposición*

$$m^3 = \frac{pie^3 \times TE(\text{min}) \times F}{60\text{min}}$$

SCFH: Flujo de aire en  $pie^3/hora$  (parámetro dado por el flujómetro)

F: Factor de conversión (0.0283  $m^3$ )

- Se reportó los resultados del análisis de superficies, a las UFC/ml obtenidas del recuento en placa de agar se aplicó la siguiente fórmula.

$$N = \frac{cx42.403}{(Vxd)}$$

-N, número de colonias cuantificadas

-V, volumen de la alícuota sembrada en cada placa, en mililitros

-d, factor de dilución correspondiente a la dilución realizada para la preparación de la suspensión inicial

-c, número de colonias obtenidas a partir del recuento de una sola placa (en el caso que se realice dos placas, se hará un promedio del crecimiento de ambas)

-42.403, factor de corrección del cálculo de colonias de  $pie^3$  a  $m^3$

- Cuando no existió crecimiento se realizó el siguiente cálculo:

$$N < \frac{1}{(Vxd)} ; N < \frac{1}{(1x10^{-1})} ; N < 10$$

- N, número de colonias a reportar

- V, es el volumen de la alícuota sembrada en cada placa, en mililitros

- d, es el factor de dilución correspondiente a la dilución realizada para la preparación de la suspensión inicial

### **Análisis de datos**

Los resultados obtenidos fueron tabulados en tablas y gráficas, en función a los criterios de aceptación establecidos en cada una de los protocolos e informes de calificación, luego fueron evaluados mediante el evaluados mediante el análisis estadístico de varianza (ANOVA) en el software estadístico STATGRAPHICS Centurion XVIII. (Número de observaciones: 39, número de niveles: 13).

#### **2.2.4. Calificación de performance o Desempeño (PQ)**

Se verificó, aseguró y documentó que el Sistema de Aire Comprimido cumple con su desempeño previsto para su uso en la Industria Farmacéutica en conformidad para la producción de medicamentos no estériles, y se evidenció documentalmente que el sistema opera de acuerdo con las especificaciones, los requisitos de proceso y cumple con los procedimientos operativos estándar y los requisitos de BMP en el Laboratorio NEOFÁRMACO DEL ECUADOR NEOFÁRMACO CIA. LTDA. Documento en el cual se contempló los siguientes puntos:

- OBJETIVO
- ALCANCE
- DEFINICIONES

- DOCUMENTOS DE REFERENCIA
- RESPONSABILIDADES
- PLAN DE ESTUDIO PARA LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO PQ
- DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO

Pruebas de Desempeño del Sistema de Aire Comprimido

Procedimiento para la Calificación de Aire Comprimido

- INFORME DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN
- CONTROL DE CAMBIOS Y DESVÍOS (CASOS EN LOS QUE SE DEBE REVALIDAR)
- APROBACIÓN DEL PROTOCOLO E INFORME FINAL DE CALIFICACIÓN
- CONTROL DE DOCUMENTOS
- ANEXOS

#### **2.2.5. Análisis de datos**

Los resultados obtenidos fueron tabulados en tablas y gráficas, en función a los criterios de aceptación establecidos en cada una de los protocolos e informes de calificación, luego fueron evaluados mediante el software estadístico STATGRAPHICS Centurion XVIII.

## CAPÍTULO III

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

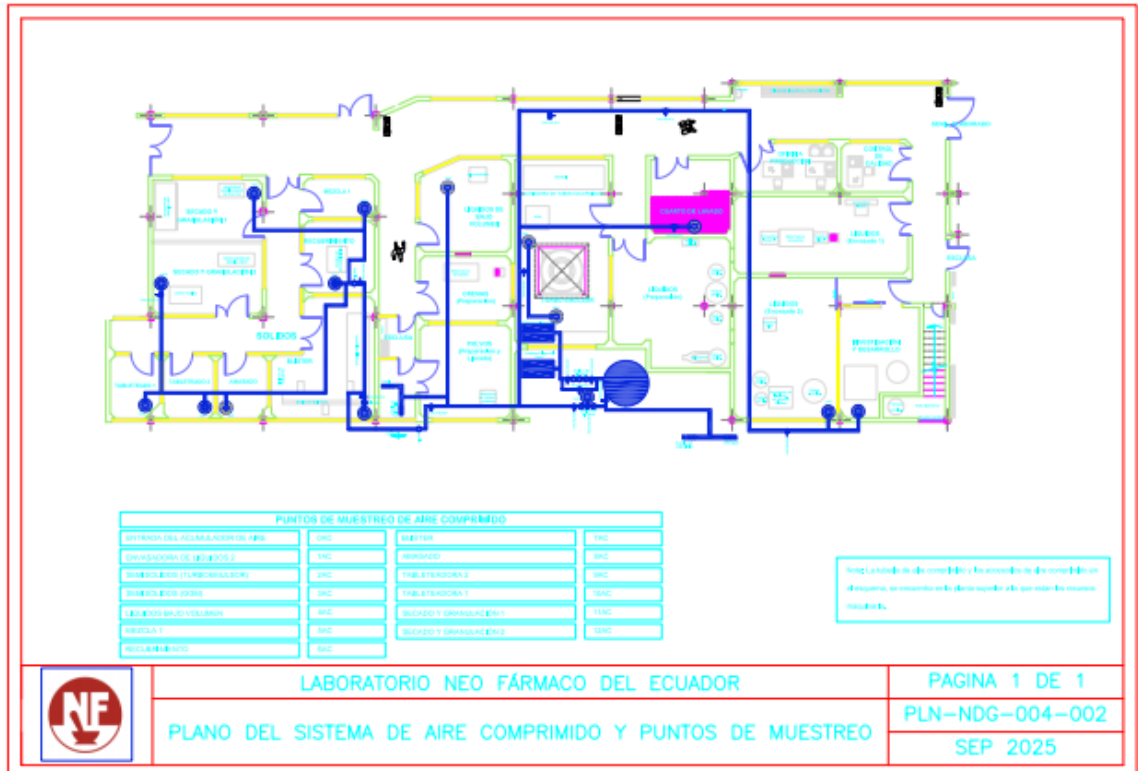
#### 3.1. Análisis y discusión de resultados

Los resultados se detallan por etapas de calificación.

##### 3.1.1. Calificación de diseño (DQ)

Con la finalidad de demostrar que el sistema de generación, almacenamiento y distribución de aire comprimido cumple con lo establecido en la ISPE y su propósito dentro del LABORATORIO NEO FÁRMACO DEL ECUADOR NEOFÁRMACO CIA. LTDA. Se dio inicio a la calificación de diseño (DQ) misma que conforma la primera etapa de este proceso y se centra en el cumplimiento de las especificaciones de requisitos de usuario (URS) detallados en la tabla 9 (Gamil, 2015). Entre los principales requisitos se encuentra la elaboración de planos que reflejen la correcta distribución del sistema de aire comprimido con sus puntos de distribución (figura 3) según sean los requerimientos de producción, adicional a ello se dispone de manuales, certificados, especificaciones técnicas, cotizaciones, y procedimientos que hacen referencia a la correcta forma de operación del sistema, con el fin de demostrar que el sistema de generación, almacenamiento y distribución de aire comprimido. Está diseñado correctamente, lo que permite su adecuada instalación y operación de acuerdo a las exigencias de la normativa vigente (Grijalva, 2019).





**Figura 3.** Plano del sistema de aire comprimido y puntos de muestreo

**Tabla 9.** Revisión de la especificación de requisitos de usuario (URS)

<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>	<b>OBSERVACIONES</b>
<b>Sistema/área/equipo</b>	Denominación e información de identificación del sistema/área/equipo.	<i>Sistema de generación, almacenamiento y distribución de aire comprimido</i>
<b>Función</b>	Detalle del uso para el cual está diseñado el sistema/área/equipo y su capacidad máxima de trabajo.	<i>Generar y distribuir de manera eficaz y constante aire comprimido de calidad</i>
<b>Material de construcción</b>	Detalle de los materiales/ componentes del sistema/área/equipo. <i>PCC: Aquellos puntos de mayor contacto con el producto.</i>	<i>Todos los componentes son de acero inoxidable 304, tubería sanitaria</i>
<b>Proceso</b>	Detalla la lista de consumibles	<i>Cumple</i>
	Catálogos, manuales de operación, hoja de información técnica, instrucciones de uso	<i>Cumple</i>
	Requisitos para instalación, condiciones ambientales o intervalo de condiciones dentro de las cuales debe trabajar.	<i>Cumple</i>
	Sistemas de apoyo necesarios para el correcto desempeño del sistema/área/equipo.	<i>Cumple</i>
	Dimensionamiento de la tubería en base a la caída de presión permitida 2%, instalación de la tubería con el 1% de caída en la dirección del flujo.	<i>Cumple</i>
<b>Dimensiones</b>	Características de dimensión y medidas del sistema/área/equipo. (planos)	<i>Cumple</i>

### 3.1.2. Calificación de Instalación (IQ)

Una vez concluido la calificación de diseño, se continuó con la segunda etapa referente a la calificación de instalación IQ del sistema de generación, almacenamiento y distribución de aire comprimido, donde se realizó la verificación y situ de todos los componentes del mismo (figura 4), comprobando su estado, identificación y su correcta instalación además de los acondicionamientos que el sistema requiere para su adecuado funcionamiento como especifica la norma **(ISPE, 2011)**. Del mismo modo los paneles de control eléctrico del sistema están aislados y proporcionan el voltaje y amperaje adecuado.



**Figura 4.** Equipos y componentes del sistema de aire comprimido instalado.

Los accesorios como tubería, conexiones, codos, tes y válvulas detallados en la tabla 10 son de acero inoxidable 304 o también llamada tubería sanitaria, la misma que proporciona resistencia a la corrosión y evita la acumulación de impurezas que afecten la calidad del aire, cumpliendo así con la normativa (ARCSA, 2019). Las instalaciones están de acuerdo la Norma Técnica Ecuatoriana (NTE INEN-ISO 4414, 2014), permitiendo un 2% de caída de presión y 1% de inclinación en sentido del flujo.

**Tabla 10.** Materiales de construcción

No	DESCRIPCIÓN DE LOS COMPONENTES	MATERIAL	RESULTADO
1	Tubería FUJINOX	Acero Inoxidable 304	<i>Cumple</i>
2	Accesorios: codos, tes, válvulas, etc.	Acero Inoxidable 304	<i>Cumple</i>
3	Manguera de acople	PVC flexible, recubierto de malla de acero inoxidable	<i>Cumple</i>
4	Filtros coalescentes	Policarbonato	<i>Cumple</i>
5	Manómetros	Carcasa y un anillo de acero inoxidable 304 resistente a la corrosión y una duradera ventana de policarbonato. Los tubos de Bourdon de bronce fosforado con movimiento de latón, conector y conexiones NPT son estándares.	<i>Cumple</i>
6	Acoples	PVC flexible, recubierto de malla de acero inoxidable	<i>Cumple</i>

Los componentes principales del sistema, conformado por un compresor principal y otro de reserva, además de contar con 3 filtros coalescentes debidamente certificados (Atlas Copco, 2015) los cuales retienen de manera específica material particulado, líquidos y aerosoles tal como sugiere la norma (ISPE, 2011). Posterior al tanque acumulador se encuentran 3 filtros adicionales con el mismo fin como se observa en la figura 4; terminando con un filtro en las líneas de suministro en el área de producción. Los puntos de distribución de aire comprimido han sido clasificados según el tipo de contacto con el producto como detalla en la tabla 11, considerándose dos tipos de contacto (directo e indirecto), de esta manera se asegura que los puntos más críticos sean evaluados con más minuciosidad para así garantizar la calidad y pureza del aire.

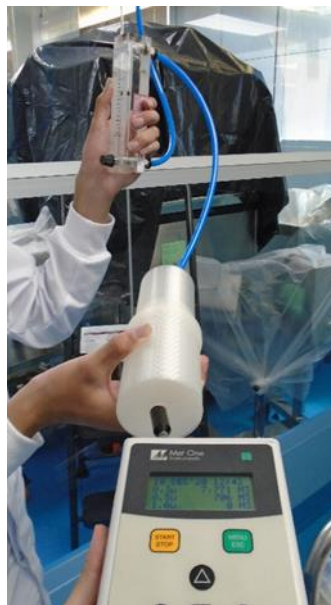
**Tabla 11.** Puntos de distribución de aire comprimido en el área de producción

<b>Item</b>	<b>Área de producción</b>	<b>Equipo/ código manómetro</b>	<b>Tipo de contacto con el producto</b>
<b>0AC.</b>	Piso técnico: filtros PD	<b>NA</b>	<b>NA</b>
<b>1AC.</b>	Líquidos 2 Preparación y Envasado	NA	NA
<b>2AC</b>	Semisólidos: Turboemulsor	Turboemulsor (E-AC-004)	<i>Directo</i>
<b>3AC</b>		Envasadora de Tubos GGM (E-AC-005)	<i>Directo</i>
<b>4AC.</b>	Líquidos de Bajo Volumen	Envasadora Intimac (E-AC-003)	<i>Indirecto</i>
<b>5AC.</b>	Sólidos: Mezcla 1	Mezcla 1	<i>Indirecto</i>
<b>6AC.</b>	Sólidos: Recubrimiento	Bombo de Recubrimiento (E-AC-006/ E-AC-006/ E-AC-008)	<i>Directo</i>
<b>7AC.</b>	Sólidos: Sellado	Blíster W & S (E-AC-009)	<i>Indirecto</i>
<b>8AC.</b>	Sólidos: Amasado	Granuladora Aeromatic Fielder	<i>Indirecto</i>
<b>9AC.</b>	Sólidos: Tableteadora 2	Tableteadora Manesty(Cargador de polvos)/ Desempolvador de Tabletas	<i>Directo</i>
<b>10AC.</b>	Sólidos: Tableteadora 1	Tableteadora Manesty(Cargador de polvos)/ Desempolvador de Tabletas	<i>Directo</i>
<b>11AC.</b>	Sólidos: Secado y Granulación 1	Estufa Adams	<i>Indirecto</i>
<b>12AC.</b>	Sólidos: Secado y Granulación 2	Secador Lecho fluido	<i>Indirecto</i>

### 3.1.3. Calificación de Operación (OQ)

A continuación la tercera etapa correspondiente a la calificación operacional OQ, en la que se comprobó el correcto funcionamiento de los componentes citados en la calificación de instalación IQ además de las pruebas operativas establecidas por la ISPE para cada punto de muestreo establecido en el plano técnico, comenzando desde el arranque de los compresores, continuando con la evaluación de las funciones de válvulas, manómetros, filtros (**Plasencia y Portilla, 2014**).

La prueba de conteo de partículas no viables, la cual permite evaluar y clasificar el tipo de aire en cada punto de muestreo, en base al tamaño de partícula que se encuentran dispersas en el flujo de aire comprimido evaluado, para dicha prueba se usó el contador de partículas como se muestra en la figura 5, el cual funciona mediante un sensor que detecta las partículas que ingresan a su interior con la ayuda de una bomba. Las partículas dispersan la luz al pasar por el rayo láser y generan pulsos proporcionales a la cantidad de dispersión, correlacionando con el tamaño de las partículas (**Hach Company, 2013**).

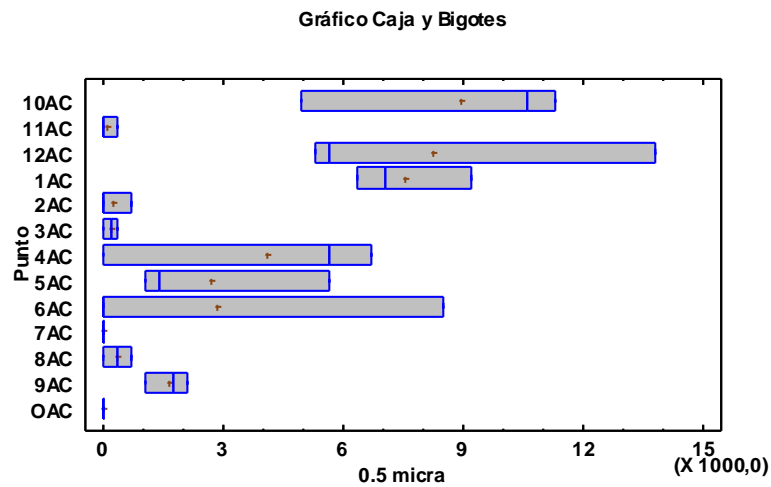


**Figura 5.** Prueba de conteo de partículas.

Al realizar la prueba referente a tamaño de partículas no viables con base a la ISO 8573, para los tamaños de 0.5  $\mu\text{m}$ , 1  $\mu\text{m}$  y 5  $\mu\text{m}$  respectivamente; en cuanto a las partículas detectadas menores a 0.5  $\mu\text{m}$  se obtuvo un promedio de 2843,69 como se detalla en la tabla 12, cumpliendo con la especificación de la norma (ISO 8573-4, 2014), puesto que es menor a 400 000 partículas. De forma complementaria se realizó un análisis de varianza por punto de muestreo con el fin de identificar cuál de los puntos es el que presenta una mayor cantidad y variabilidad de partículas, y que a su vez serviría de referencia para futuros monitoreo, encontrando así en concordancia con la figura 6, el punto que evidencia mayor cantidad de partículas es 10AC correspondiente al área de tableteadora 1 con un valor promedio de 8948 partículas, , misma en donde el uso final del aire comprimido es la limpieza del particulado generado en el proceso de compresión de medicamentos solidos como tabletas, por lo que tiende a presentar una mayor probabilidad de partículas suspendidas en el ambiente que pueden verse expresadas al momento del ensayo, por lo que se recomienda realizar un correcto proceso de purga del punto antes de realizar la medición; a lo antes mencionado cabe acotar que pese a esto, todos los puntos de muestreo del sistema cumplen con la normativa vigente garantizando la calidad del aire comprimido producido, almacenado y distribuido por el sistema.

**Tabla 12.** Resumen estadístico para 0.5 micras

<b>Punto de distribución</b>	<b>Recuento</b>	<b>Promedio</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
0AC	3	0	0	0
10AC	3	8948,0	4945,0	11303,0
11AC	3	117,667	0	353,0
12AC	3	8241,67	5298,0	13776,0
1AC	3	7535,33	6358,0	9184,0
2AC	3	235,333	0	706,0
3AC	3	117,667	0	353,0
4AC	3	6004,33	5651,0	6711,0
5AC	3	3649,33	1059,0	8477,0
6AC	3	0	0	0
7AC	3	0	0	0
8AC	3	470,667	0	706,0
9AC	3	1648,0	1059,0	2119,0
Total	39	2843,69	0	13776,0



**Figura 6.** Diagrama de caja y bigote para tamaño de partícula de 0.5 micras evaluado en cada punto de distribución de aire comprimido

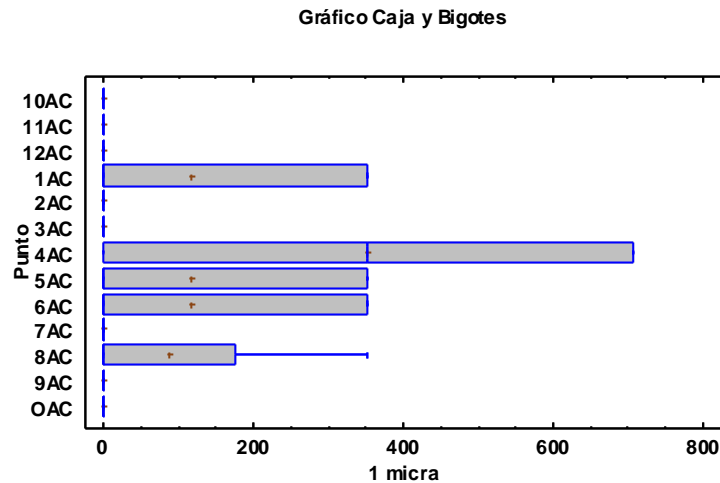
Por otra parte al evaluar el sistema de aire comprimido en 1 micra se obtuvo un promedio de 63 partículas y un valor máximo de 706 partículas detallada en la tabla 13, dicho punto de distribución corresponde al área de líquidos de bajo volumen (4AC) como se observa en la figura 7, esto debido al uso discontinuado de aire comprimido en el área puesto es empleado en el funcionamiento del sistema hidráulico de una maquina envasadora, por lo que al no estar en contacto con el producto no genera un riesgo potencial para el mismo, recordando que a pesar de presentar el mayor recuento, la cantidad de partículas permanece por muy debajo de límite máximo de partículas no viables.

Por otro lado y de acuerdo a la naturaleza del sistema instalado con un gradiente de filtros coalescentes (**Atlas Copco, 2015**), se demuestra su optimo estado y operación ya que en el conteo de partículas realizado para el tamaño de 5  $\mu\text{m}$  no se detectó presencia de las mismas, a pesar de ser analizadas en igual condiciones de trabajo que las de 0.5  $\mu\text{m}$  y 1  $\mu\text{m}$ .



**Tabla 13.** Resumen estadístico para 1 micra

Punto de distribución	Recuento	Promedio	Mínimo	Máximo
0AC	3	0	0	0
10AC	3	0	0	0
11AC	3	0	0	0
12AC	3	0	0	0
1AC	3	117,667	0	353,0
2AC	3	0	0	0
3AC	3	0	0	0
4AC	3	470,667	353,0	706,0
5AC	3	117,667	0	353,0
6AC	3	0	0	0
7AC	3	0	0	0
8AC	3	117,667	0	353,0
9AC	3	0	0	0
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>63,359</b>	<b>0</b>	<b>706,0</b>



**Figura 7.** Diagrama de caja y bigote para tamaño de partícula de 1 micra evaluado en cada punto de distribución de aire comprimido

Al realizar el análisis estadístico entre los diferentes tamaños de partículas, se concluye existe una diferencia estadísticamente significativa entre un punto de distribución y otro, con un nivel del 95,0% de confianza: debido a que cada uno de los puntos están influenciado por diferentes factores, entre ellos la distancia que existe entre los filtros y el punto final de la líneas de suministro, el área en el que se encuentra ubicado y la función que realiza cada uno de los difusores. Además su uso está en dependencia del requerimiento de la producción del laboratorio, por lo que existe variación en la medición de cada punto de distribución. Dicha afirmación concuerda con el estudio realizado por (Plasencia & Portilla, 2014).

Por lo tanto al evaluar los resultados de las 3 concentraciones máximas permitidas de partículas en el sistema de aire comprimido (tabla 14), todos los puntos de distribución “cumplen” para la Clasificación ISO 2 en calidad de aire (**ISO 8573-1, 2010; ISPE, 2011**), tales resultados concuerdan con la calificación del área manteniendo el criterio de ISO 8 y grado de limpieza D para medicamento no estériles (**Galvez et al., 2011**).

Al encontrarse los resultados dentro de los límites establecidos se puede comprobar el correcto estado de las líneas de suministro, válvulas de alimentación y principalmente el estado de los filtros: (QD) filtro de carbón activado para eliminar vapores de aceite, restos de hidrocarburos, olores; (DD) filtro coalescente de protección general y filtros coalescente de alta eficiencia (PD), los cuales se basan en técnicas de retención mecánica para aerosol de aceite, el polvo húmedo, las gotas de agua y microorganismos (**Olmstead, 2011**). Tales resultados son respaldado con sus certificados los cuales ofrecen un porcentaje de eficiencia mayor del 95% (**IBR Laboratories, 2012**), comprobando así el adecuado funcionamiento del Sistema de Aire Comprimido.

**Tabla 14.** Resumen de cumplimiento de la prueba de conteo de partículas no viables en los puntos de distribución

CODIGO	N° DE REPETICIONES	PUNTOS DE MUESTREO	PROMEDIO DE PARTÍCULAS / m <sup>3</sup>			CUMPLE SI/NO
			TAMAÑO DE PARTÍCULA			
			0.5micras	1micra	5micras	
0AC	3	Piso técnico (filtros)	0	0	0	SI
1AC	3	Envasadora de Líquidos 2	7535	118	0	SI
2AC	3	Semisolidos (Turboemulsor )	235	0	0	SI
3AC	3	Semisolidos GGM	118	0	0	SI
4AC	3	Líquidos de bajo volumen	6004	471	0	SI
5AC	3	Mezcla 1	3649	118	0	SI
6AC	3	Recubrimiento	0	0	0	SI
7AC	3	Blister	0	0	0	SI
8AC	3	Granuladora	471	118	0	SI
9AC	3	Tableteadora 2	1648	0	0	SI
10AC	3	Tableteadora 1	8948	0	0	SI
11AC	3	Secado y granulación 1	118	0	0	SI
12AC	3	Secado y granulación 2	8242	0	0	SI
		Promedio	2844	63	0	
		Valor Máximo	8948	471	0	
		Valor Mínimo	0	0	0	

Concerniente a la prueba de partículas viables (tabla 15), la cual consistió en el análisis microbiológico de aerobios totales, mohos-levaduras y *Escherichia coli* (Patógeno) en cada punto de muestreo de aire comprimido establecido, donde se obtuvo el resultado “sin crecimiento” tanto para el ensayo aerobio totales como para mohos- levaduras, cumpliendo con la especificación de  $< 5 \text{ ufc} / \text{m}^3$ ; para el ensayo realizado *Escherichia coli* (Patógeno) se obtuvo un promedio “Ausente/  $\text{m}^3$ ”, cumpliendo con los criterios de aceptación tanto para guía ISPE como para la norma ISO 8573. Dichos resultados son corroborados por el estudio de (Plasencia & Portilla, 2014), en el cual manifiesta que al trabajar con temperaturas de punto de rocío inferiores a 3°C y humedades por debajo de 50%, se reduce la probabilidad de

crear una atmosfera viable evitando así la proliferación microbiana. Además, este resultado corrobora la calificación de grado de limpieza tipo D, puesto el ensayo microbiológico tanto para aerobios totales, mohos y levaduras no debe superar 200 ufc / m<sup>3</sup> (Tobar, 2019).

Según (Andrade & Brown, 2003) la contaminación en el aire comprimido puede estar presente en tres fuentes: la atmósfera, el compresor y el equipo de distribución, tales fuentes son controladas con el cronograma de mantenimiento del sistema de aire comprimido (equipos, líneas de suministro, filtros) y el cronograma de muestreo de superficies, equipos y personas, tal como sugiere (Gamil, 2015) en su estudio de validación aplicada para procesos farmacéuticos. Por lo tanto el sistema ofrece condiciones de trabajo óptimas y evita la proliferación de microorganismos, garantizando la calidad del aire comprimido para su uso en planta.

**Tabla 15.** Prueba de contenido de partículas viables UFC/ m<sup>3</sup>(UFC unidades formadoras de colonia)

CODIGO	NÚMERO DE REPETICIONES	PUNTOS DE MUESTREO	RESULTADO PROMEDIO (UFC/m <sup>3</sup> )			CUMPLIMIENTO
			AT	ML	P	
0AC	3	Piso técnico (filtros)	-	-	Ausente	Cumple
1AC	3	Envasadora de Líquidos 2	-	-	Ausente	Cumple
2AC	3	Semisolidos (Turboemulsor)	-	-	Ausente	Cumple
3AC	3	Semisolidos GGM	-	-	Ausente	Cumple
4AC	3	Líquidos de bajo volumen	-	-	Ausente	Cumple
5AC	3	Mezcla 1	-	-	Ausente	Cumple
6AC	3	Recubrimiento	-	-	Ausente	Cumple
7AC	3	Blister	-	-	Ausente	Cumple
8AC	3	Granuladora	-	-	Ausente	Cumple
9AC	3	Tableteadora 2	-	-	Ausente	Cumple
10AC	3	Tableteadora 1	-	-	Ausente	Cumple
11AC	3	Secado y granulación 1	-	-	Ausente	Cumple
12AC	3	Secado y granulación 2	-	-	Ausente	Cumple

AE: aerobios totales; ML:mohos y levaduras; P: patógenos (*E. coli*); (-) sin crecimiento.

El siguiente test de medición corresponde a la prueba de punto de rocío o Dew point, para lo cual se cuenta con un sensor en línea que permite conocer a tiempo real las condiciones de temperatura y humedad del aire generado (figura 8). Además como estrategia para la evaluación de estas condiciones en cada punto de muestreo se empleó la medición indirecta de temperatura y la humedad del ambiente al que está expuesto (**HS Group GmbH & Co, 2019**). Dichas lecturas estas basados en el cambio de la constante dieléctrica provocada por la dilatación de los detectores, como lo afirma (**Plasencia y Portilla, 2014**).



**Figura 8:** Medición del punto de rocío.

En la tabla 16 se detallan los valores promedio de las 3 repeticiones realizadas en cada punto de distribución obteniendo una media de  $-8^{\circ}\text{C}$ , la temperatura de punto de rocío más alta registrada fue de  $-6.37^{\circ}\text{C}$  correspondiente al área de tableteadora 1, además se registra una desviación estándar de 0.8, debido a que las ubicaciones de los puntos de muestreo son diferentes, las condiciones ambientales (temperatura y humedad) no son las mismas y la frecuencia de uso varia, a pesar de todos los factores mencionados todos los puntos cumplen con los criterios aceptación de la ISO siendo clase 4, puesto los resultados obtenidos son menores a  $+3^{\circ}\text{C}$  (**ISO 8573-1, 2010**), estableciendo así el dictamen de “conforme”. Este resultado demuestra que el aire comprimido no se condensa en las líneas de suministro, por lo tanto el aire proporcionado es seco evitando así el posible desgaste de las tuberías, posibles entorpecimientos en los accionamientos neumáticos y al no existir un porcentaje de agua (humedad) evita el crecimiento microbiano (**Grijalva, 2019 y Jimenez, 2014**). Del mismo modo esto asegura que no exista condensación en las piezas internas de los equipos operados con aire comprimido como lo afirma (**Vega, 2016**).

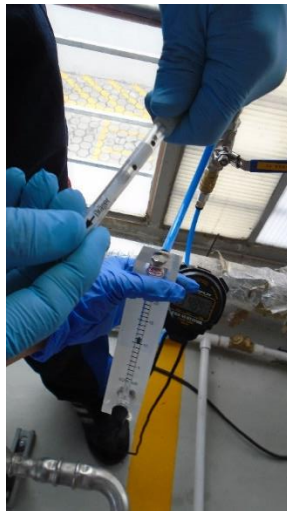
**Tabla 16.** Resumen estadístico para los punto de rocío (Dew point) (°C)

Codi go	Recuento	Puntos de muestreo	Promedio de dew point °c	Desviación estándar	Especificación	Cumple (si/no)
0AC	3	Piso técnico (filtros)	-8,1	0	≤ +3 °C	SI
1AC	3	Envasadora de Líquidos 2	-9	0	≤ +3 °C	SI
2AC	3	Semisolidos (Turboemulsor)	-9,3	0	≤ +3 °C	SI
3AC	3	Semisolidos GGM	-8,1	0	≤ +3 °C	SI
4AC	3	Líquidos de bajo volumen	-7,1	0	≤ +3 °C	SI
5AC	3	Mezcla 1	-8,4	0	≤ +3 °C	SI
6AC	3	Recubrimiento	-8,3	0	≤ +3 °C	SI
7AC	3	Blister	-8,6	0	≤ +3 °C	SI
8AC	3	Granuladora	-7,3	0	≤ +3 °C	SI
9AC	3	Tableteadora 2	-6,37	0,05	≤ +3 °C	SI
10AC	3	Tableteadora 1	-7,3	0	≤ +3 °C	SI
11AC	3	Secado y granulación 1	-8,4	0	≤ +3 °C	SI
12AC	3	Secado y granulación 2	-7,3	0	≤ +3 °C	SI
		<b>PROMEDIO</b>	<b>-8.0</b>	<b>0,815</b>	<b>≤ +3 °C</b>	<b>SI</b>
		<b>MAX</b>	<b>-6,37</b>			
		<b>MIN</b>	<b>-9,3</b>			

Dentro de este marco se realizó las pruebas de aceite en cada uno de los puntos de distribución mediante el uso del test de draguer para aire comprimido como se observa en la figura 9, obteniendo como resultado el cambio de coloración deseado al pasar de color blanco a color beige, dicho viraje de color indica que la muestra no ha sobrepasado la concentración de  $0.1 \text{ mg/ m}^3$ , cumpliendo así con el criterio de aceptación de la ISO e ISPE ( $\leq 0.1 \text{ mg/m}^3$ ), tales resultados fueron comparado frente a un control positivo, el cual mostró un viraje de color marrón. Al encontrarse dentro de la especificación propuesta (tabla 17), demuestra que el aceite proveniente de los compresores es filtrado de manera eficaz mediante los filtros coalescentes ubicados antes de la distribución de aire comprimido lo cual concuerda con el certificado de los filtros que proporción un valor de  $0.07 \text{ mg/m}^3$  (Koch, 2012).

Además de la prueba antes mencionada, también se realizó una prueba complementaria denominada prueba de espejo para aire medicinal de agua y aceite, (United States Pharmacopeial Convention, 2014), en la cual no se evidenció

visualmente presencia de ninguna partícula. Lo que permite a la vez ratificar el correcto funcionamiento del sistema al no presentar ningún tipo de fugas de agua y/o aceite durante la generación, almacenamiento y distribución del aire comprimido.



**Figura 9.** Medición de Aceite con tubos Draguer

**Tabla 17.** Prueba de contenido de aceite en el sistema de aire comprimido

CODIGO	Puntos de Muestreo	Resultado (Blanco a beige)
		$\leq 0.1 \text{ mg/m}^3$
0AC	Piso técnico (filtros)	Cumple
1AC	Envasadora de Líquidos 2	Cumple
2AC	Semisolidos (Turboemulsor)	Cumple
3AC	Semisolidos GGM	Cumple
4AC	Líquidos de bajo volumen	Cumple
5AC	Mezcla 1	Cumple
6AC	Recubrimiento	Cumple
7AC	Blister	Cumple
8AC	Granuladora	Cumple
9AC	Tableteadora 2	Cumple
10AC	Tableteadora 1	Cumple
11AC	Secado y granulación 1	Cumple
12AC	Secado y granulación 2	Cumple

### 3.1.4. Calificación de desempeño

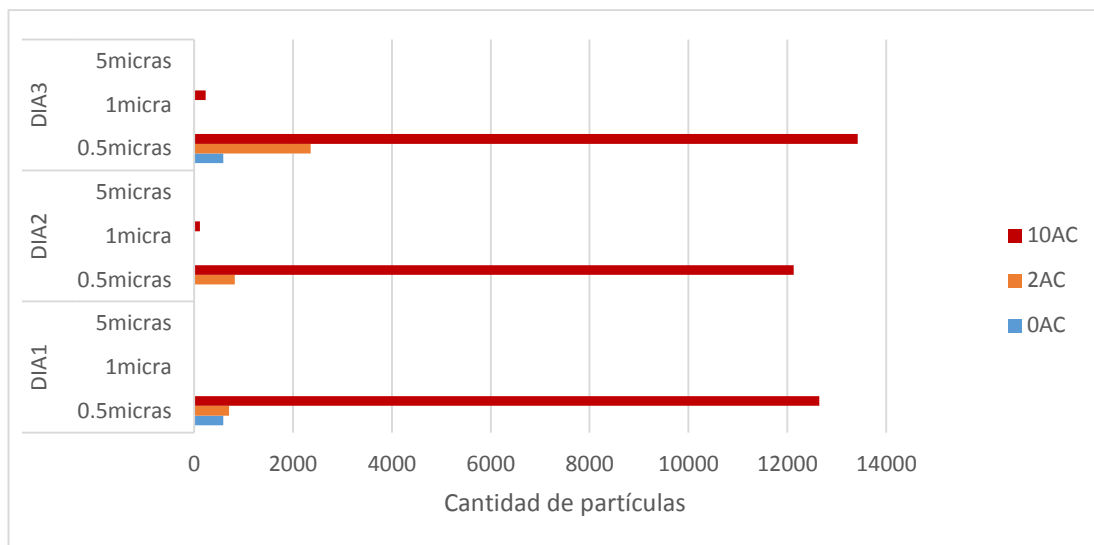
Para finalizar la cuarta etapa es la calificación desempeño PQ del sistema de aire comprimido, la cual consistió en la evaluación de las pruebas operacionales tanto para partículas viables como no viables, evaluando al sistema de aire comprimido durante un periodo de tres días, en donde se evaluó de manera específica a 3 puntos considerados como críticos según la norma ISPE. El primero es el punto 0AC ubicado en el piso técnico, después de los filtros; el segundo es un punto medio 2AC ubicado en el área del turboemulsor, el cual tiene contacto directo con el proceso de manufactura de medicamentos, y el tercer punto es el 10 AC ubicado en a tableteadora 1 siendo la línea de suministro con mayor distancia referente al punto 0. Además, se verificó su correcto funcionamiento, abastecimiento y distribución.

En el desarrollo de la prueba de desempeño concerniente al contenido de partículas no viables, se obtuvo un promedio de 4806 partículas registradas en el tamaño de 0.5 micras, mientras que el promedio para 1 micra fue de 39,22 partículas y ninguna partícula fue registrada para el tamaño de 5 micras manteniendo el criterio de aceptación por lo que su resultado es “conforme” como se observa en la tabla 18. Durante los 3 días evaluados el punto con mayor cantidad de partículas fue el 10AC (tableteadora 1) como se observa en la figura 10, corroborando el resultado de la calificación operacional, deduciendo que la distancia es un factor que si afecta a la cantidad de partículas.

**Tabla 18.** Prueba de conteo de partículas en los puntos de distribución durante 3 días de muestreo

TIEMPO DE EVALUACIÓN	PUNTO DE DISTRIBUCIÓN	TAMAÑO PROMEDIO			CUMPLE: SI/NO
		0.5micras	1micra	5micras	
DIA 1	0AC	588,33	0,00	0,00	SI
	2AC	706,33	0,00	0,00	SI
	10AC	12643,00	0,00	0,00	SI
DIA 2	0AC	0,00	0,00	0,00	SI
	2AC	824,00	0,00	0,00	SI
	10AC	12127,33	117,67	0,00	SI
DIA 3	0AC	588,33	0,00	0,00	SI
	2AC	2354,33	0,00	0,00	SI
	10AC	13422,33	235,33	0,00	SI
<b>PROMEDIO</b>		4806,00	39,22	0,00	SI
<b>MAX</b>		13422,33	235,33	0,00	SI
<b>MIN</b>		0,00	0,00	0,00	SI



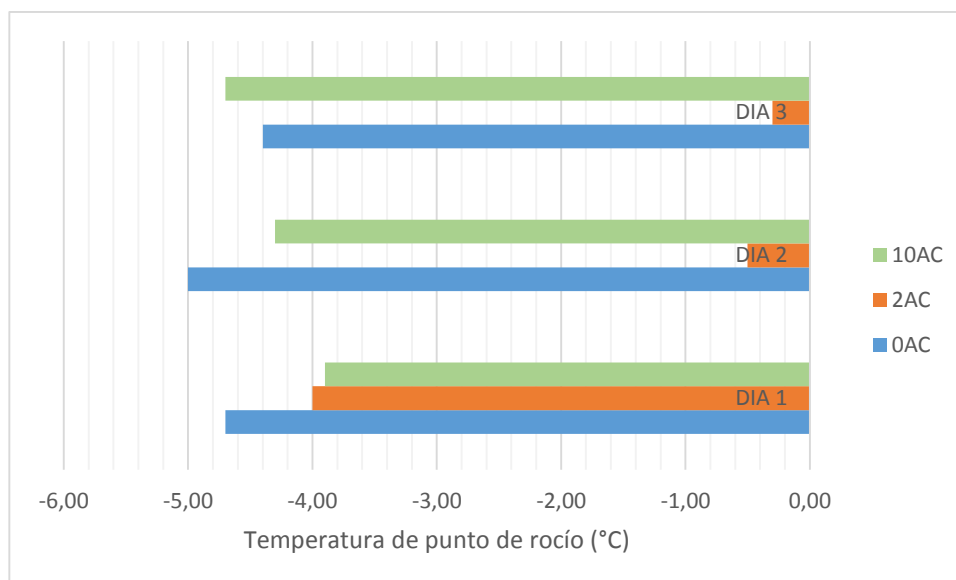


**Figura 10.** Diagrama de relación entre la cantidad de partículas y el tamaño registrado en los punto de distribución durante 3 días.

Respecto a la prueba de desempeño del punto de rocío, el valor medio registrado en la tabla 19 fue de  $-3.53\text{ }^{\circ}\text{C}$  manteniendo su resultado de “conforme”. El valor más alto registrado durante los 3 días corresponde al punto 2AC ubicado en el área de turboemulsor (figura 11), dicho dato se ve afectado por la temperatura del área la cual se mantenía en valores mayores de  $20^{\circ}$ , ya que a mayor temperatura el aire tiende acumular mayor cantidad de vapor (Martines & Gómez, 2008).

**Tabla 19:** Punto de rocío del aire comprimido durante 3 días de muestreo

PUNTO DE DISTRIBUCIÓN	TEMPERATURA $^{\circ}\text{C}$			PROMEDIO	DESVIACION	Cumple SI/NO
	DIA 1	DIA 2	DIA 3			
<b>0AC</b>	-4,70	-5,00	-4,40	-4,70	0,30	SI
<b>2AC</b>	-4,00	-0,50	-0,30	-1,60	2,08	SI
<b>10AC</b>	-3,90	-4,30	-4,70	-4,30	0,40	SI
	<b>Promedio</b>			-3,53	0,93	SI
	<b>Max</b>			-1,60	2,08	SI
	<b>Min</b>			-4,70	0,30	SI



**Figura 11.** Diagrama de relación entre la temperatura de punto de rocío (°C) y los puntos de distribución durante 3 días.

Finalmente tanto para la prueba de desempeño de partículas viables y contenido de aceite, correspondiente a la tabla 20 y 21 respectivamente “cumplen” con las especificaciones antes mencionadas durante los 3 días de muestreo. Por lo tanto el sistema provee reproductividad, de acuerdo a los parámetros y especificaciones por periodos prolongados (Tobar, 2019), además se asegura el continuo seguimiento mediante el cumplimiento de un cronograma de monitoreo y control del sistema a largo plazo, lo cual permitirá evidenciar consistentemente su adecuado desempeño, así como el mantenimiento del estado calificado.

**Tabla 20.** Prueba de contenido de aceite en el sistema de aire comprimido durante 3 días de muestreo

CODIGO	PUNTOS DE MUESTREO	RESULTADO (BLANCO A BEIGE)		
		DIA 1	DIA 2	DIA 3
		$\leq 0.1 \text{ mg/m}^3$	$\leq 0.1 \text{ mg/m}^3$	$\leq 0.1 \text{ mg/m}^3$
0AC	Piso técnico (filtros)	Cumple	Cumple	Cumple
2AC	Semisolidos (Turboemulsor)	Cumple	Cumple	Cumple
10AC	Tableteadora 1	Cumple	Cumple	Cumple

**Tabla 21.** Prueba de contenido de partículas viables durante 3 días de muestreo UFC/ $m^3$  (UFC unidades formadoras de colonia)

PUNTOS DE MUESTREO	RESULTADO (UFC/ $m^3$ )									RESULTADO
	DIA 1			DIA 2			DIA 3			
	AE	ML	P	AE	ML	P	AE	ML	P	
<b>Piso técnico (filtros)</b>	-	-	Ausencia	-	-	Ausencia	-	-	Ausencia	<i>Cumple</i>
<b>Semisolidos (Turboemulsor)</b>	-	-	Ausencia	-	-	Ausencia	-	-	Ausencia	<i>Cumple</i>
<b>Tableteadora 1</b>	-	-	Ausencia	-	-	Ausencia	-	-	Ausencia	<i>Cumple</i>

AE: aerobios totales; ML:mohos y levaduras; P: patógenos (*E. coli*);(-) sin crecimiento

Una vez terminado los protocolos e informes se procedió a capacitar a todos los usuarios del sistema de generación, almacenamiento y distribución de aire comprimido tanto en operación, mantenimiento y limpieza; de manera más específica a los analistas del departamento de control de calidad y validaciones quienes realizaran las pruebas operacionales según el cronograma de monitoreo planificado, cumpliendo así los requerimientos de las normas vigentes tal como lo realizo **(Bernate, 2015)**.

## CAPITULO IV

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 4.1 Conclusiones

El sistema de generación, almacenamiento y distribución de aire comprimido en el laboratorio Neofármaco del Ecuador Cía. Ltda, cumple con la calificación de diseño, instalación, operación y desempeño por lo que se afirma que el sistema está calificado.

La calificación de diseño del sistema de aire comprimido cumple con las especificaciones y requerimientos del usuario, por lo que se elaboró y ejecutó el respectivo protocolo/informe en el cual se evidencia documentalmente toda la información y resultados, afirmando que cada resultado es congruente con el diseño establecido.

Se elaboró y ejecutó el protocolo/informe de calificación de instalación evidenciando que tanto infraestructura, equipos y componentes que conforman el sistema de aire comprimido cumplen con las especificaciones de la normativa vigente, los requerimientos del usuario y del mismo modo el protocolo de diseño. Demostrando que el sistema de aire comprimido se encuentra en condiciones óptimas para su uso.

La calificación de operación del sistema de aire comprimido obtuvo el resultado de conforme según ISPE e ISO 8573-1: 2010 [2: 4: 2]. Resultados que fueron respaldados con la elaboración del protocolo/informe realizado juntamente con las pruebas de operación. El resultado de la prueba de conteo de partículas no viables cumplen las especificaciones de la norma ISO 8573 ubicándola en clase 2, mientras que para el punto de rocío el resultado de cumplimiento ubica al sistema en (clase  $4 \leq +3^{\circ}\text{C}$ ) es decir el sistema genera y distribuye aire seco. De la misma forma los resultados de las pruebas de contenido de aceite cumplen con el criterio de aceptación  $\leq 0.1 \text{ mg/m}^3$  ubicándola en clase 2, demostrando que el aire distribuido posee la calidad que la industria farmacéutica requiere para los procesos de producción. Respecto a las pruebas de partículas viables no se reportó crecimiento en ninguno de los medios evaluados, obteniendo el dictamen de conforme tanto para la

norma ISO como para ISPE, demostrando así que el sistema opera de manera correcta y en óptimas condiciones, y que por consiguiente no existe contaminación alguna en el sistema de distribución de aire comprimido.

En cuanto a la calificación de desempeño se elaboró y ejecutó el protocolo/informe del sistema de aire comprimido en el cual se aseguró mediante pruebas operacionales prolongadas, que el sistema proporciona un suministro consistente y continuo de aire comprimido, el cual cumple con las especificaciones de calidad y puede ser usado como sistema de apoyo crítico en el laboratorio Neofármaco del Ecuador Cía. Ltda.

#### **4.2 Recomendaciones**

Mantener el sistema validado cumpliendo con el plan de muestreo y análisis rutinario en los puntos de distribución de aire comprimido, así como el plan de mantenimiento de los equipos, programas de calibración a los instrumentos usados para las pruebas respectivas y la verificación de la integridad de los filtros.

Socializar y mantener vigentes los procedimientos de operación estándar (POES), instructivos, registros, formatos y demás documentación generada referentes al sistema de aire comprimido para asegurar el uso y funcionamiento correcto del mismo.

Cumplir con todos los procedimientos e instructivos correspondientes, así como medidas de bioseguridad para el adecuado muestreo, evitar posibles contaminaciones en el proceso que afecten a los resultados obtenidos.

## MATERIALES DE REFERENCIA

### Referencias Bibliográficas

- Andrade, C. M., & Brown, T. (2003). Microbial contamination of central supply systems for medical air. *Brazilian Journal of Microbiology*, 34(SUPPL. 1), 29–32. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822003000500010>
- ARCOSA. (2018). *Normativa De Buenas Practicas Para Laboratorios Farmaceuticos La Direccion Ejecutiva De La Agencia Nacional De Regulacion, Control Y Vigilancia Sanitaria-Arcsa*. 20. Retrieved from [www.lexis.com.ec](http://www.lexis.com.ec)
- ARCOSA. (2019). *Registro del Certificado de BPM Certificación de Buenas Prácticas de farmacéuticos extranjeros por parte de la ARCOSA INSTRUCTIVO EXTERNO* :
- Atlas Copco. (2014). *Atlas Copco Oil-injected rotary screw compressors*.
- Atlas Copco. (2015). Filtros de aire Comprimido. *La Importancia Del Filtro de Aire Del Coche*.
- Bernate, A. (2015). Diseño de plan de validación de buenas prácticas de manufactura para la producción de aire comprimido medicinal en la clínica Farallones de Cal. *Biomass Chem Eng*, 49(23–6), 1–15.
- Carrión, R. (2017). Diseño y construcción de un sistema de aire comprimido para el uso de herramienta neumática. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(5), 1–14. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101607><https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.034><https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cjag.12228><https://doi.org/10.1016/j.ssci.2020.104773><https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.011><https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.011>
- Chacón, A. (2019). Validación del proceso de fabricación de un medicamento mediante evaluación de puntos críticos en una industria farmacéutica. *Universidad Central Del Ecuador*, 105.
- Cornejo, E. (2015). *Informe de internado realizado en industria Farmacéutica, parte de los requisitos para opta al titulo de Quimico Farmacéutico*. 66, 37–39.
- Dräger. (2006). Manual De Tubos Dräger / Cms. In *Dräger Safety Hispania*,. Retrieved from [http://www.afalpi.com/images/Fichas Tecnicas/Deteccion de Gases/Tubos Drager Manual.pdf](http://www.afalpi.com/images/Fichas_Tecnicas/Deteccion_de_Gases/Tubos_Drager_Manual.pdf)
- Echeverria, J., & Martinez, A. (2017). *Elaboración de protocolos de calificación de*

- instalación y operación para mezclador/granulador y secador de lecho fluido para formas farmacéuticas solidas no estériles (Vol. 51).*
- Ecopetrol. (2009). *Informe monitoreo de Calidad de Aire del Terminal Portuario de la refinería de Cartagena.*
- Flores, C. A. (2012). *Validacion Del Sistema De Purificacion De Agua : Osmosis Inversa "Milli-Rx45" De La Empresa Farbiovet S.a.* 99.
- Galvez, P., Ruiz, M., Soria, B., & Clares, B. (2011). *Monitorizacion de particulas de una sala blanca: requerimientos normativos en terapias avanzadas.* 1–12.
- Gamil, A. M. (2015). Validation as applied for Pharmaceutical Processes. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*, 5(2), 77–86.
- García, J. (2010). *Propuesta de procedimiento de calificación de maquinaria y equipo usado en la industria farmacéutica en las areas de acondicionamiento primario para productos Farmacéuticos, con base a los requerimiento establecidos en el Informe 32 de la O.M.S.* 1–10.
- González, C. (2005). *Validación retrospectiva y control estadístico de procesos en la industria farmacéutica.* 2–5. Retrieved from [http://www.cybertesis.cl/tesis/uchile/2005/gonzalez\\_c/html/](http://www.cybertesis.cl/tesis/uchile/2005/gonzalez_c/html/)
- Granda, A. (2018). *Diseño y propuesta de un sistema de inocuidad alimentaria basado en la Normativa Técnica Sanitaria para Alimentos Procesados, Plantas Procesadoras de Alimentos, Establecimientos de Distribución, Comercialización, Transporte y Establecimientos de Alimentac* (Vol. 1). Retrieved from [https://www.uam.es/gruposinv/meva/publicaciones/jesus/capitulos\\_espanyol\\_jesus/2005\\_motivacion para el aprendizaje Perspectiva alumnos.pdf](https://www.uam.es/gruposinv/meva/publicaciones/jesus/capitulos_espanyol_jesus/2005_motivacion_para_el_aprendizaje_Perspectiva_alumnos.pdf) [https://www.researchgate.net/profile/Juan\\_Aparicio7/publication/253571379\\_Los\\_estudios\\_sobre\\_el\\_cambio\\_conceptual\\_](https://www.researchgate.net/profile/Juan_Aparicio7/publication/253571379_Los_estudios_sobre_el_cambio_conceptual)
- Grijalva, D. G. (2019). *Validación de un sistema de aire comprimido utilizado en la producción de medicamentos sólidos y líquidos (Vol. 8).*
- Hach Company. (2013). *Met One 7000 : 7005 , 7015, Manual del Usuario.*
- HS Group GmbH & Co. (2019). *Manual de estación inalámbrica profesional WH3000SE.* In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53).
- IBR Laboratories. (2012). *Type test Certificate Evaluation of the solid particle removal efficiency of Atlas Copco DD + / DDp + or PD + / PDp + filter*

- According to ISO12500- - - 3 : 2009.*
- ISO 8573-1. (2010). *ISO 8573-1:2010(E)* (Vol. 2010).
- ISO 8573-4. (2014). International Standard. Compressed Air. *61010-1* © Iec:2001, 2014, 13.
- ISO 9000. (2015). *Sistemas de Gestion de la calidad. —Fundamentos y vocabulario. Secretaria Central de ISO, 2015, 58.* Retrieved from [http://www.justicialarioja.gob.ar/planificacion/pagina/Norma ISO 9000\\_2015 Vocabulario Fundamentos.pdf](http://www.justicialarioja.gob.ar/planificacion/pagina/Norma ISO 9000_2015 Vocabulario Fundamentos.pdf)
- ISPE. (2011). *Process gases* (1st ed., Vol. 1).
- Jimenez, E. (2014). *Evaluacion y Mejora del sistamde aire comprimido de la plmata de FIBROCEMENTO PLYCE.*
- Koch, B. (2012). *Type Test Certificate: evaluation of residual aerosol oil content aftes an Atlas Copco DD+ Filter.*
- Martín, R., & García, T. (2014). *La preparación del aire comprimido en la industria farmacéutica.* 50–52.
- Martines, E., & Gómez, A. (2008). *Cálculo de la Temperatura de Punto de Rocío a Diferentes Valores de Presión. Simposio de Metrología, 22 al 24 d, 1.* Retrieved from <http://www.uan.edu.mx/es/comunicados/modelos-matematicos-aplicados-en-la-agricultura%0Aunmht://unmht/file.5/G:/Yunier/CIGB/HeberNem-S/Busquedas/MHT/Programa para calcular la Temperatura de Bulbo húmedo %29 Termodinámica Grupo 9.mht/>
- Narváez, F. (2018). *Eficiencia Energética En Sistemas De Aire Comprimido.* Retrieved from <https://www.colombiaproductiva.com/getattachment/1da39f8c-764c-48c6-957a-9c2f14b81e28/Memorias-sistema-de-aire-comprimido.aspx>
- Neofármaco. (2020). Laboratorio Neofarmaco Cia. Ltda.
- NTE INEN-ISO 4414. (2014). *Norma Técnica Ecuatoriana.Pneumatic fluid power. General rules and safety requirements for systems and their components (ISO 4414:2010).*
- Olmstead, S. (2011). Universidad De San Carlos De Guatemala Facultad De Ingeniería. Retrieved from <http://emecanica.ingenieria.usac.edu.gt/sitio/wp-content/subidas/6ARTÍCULO-III-INDESA-SIE.pdf>
- OMS. (2010). *Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos. Red PARF Documento Técnico N° 6, (6), 87.*




Retrieved from file:///C:/Users/DOCENTE/Downloads/Espanol-control-calidad-laboratorios-farmaceuticos.pdf

- Pincar, D. (2019). *Diseño y dimensionamiento de instalación de aire comprimido para Laboratorio de Neumática en la FETD-UCSG*.
- Plasencia, E., & Portilla, D. (2014). *Validacion del proceso de geeracion de Aore Comprimido en la manufactura de medicamentos Oftalmico en Laboratorio Vitaline S.A.C*.
- Roldán, P. J. (2011). *Diseño de una calificacion y validacion del sistema de Aire Purificado de la planta Farmacéutica Wellco de Guatemala*. San Carlos de Guatemala.
- Shukla, A. K., Katole, A., Jain, N., Karthikeyan, C., Mehta, F., & Trivedi, P. (2011). A risk assessment approach: Qualification of a HVAC system in aseptic processing area using building management system. *Quality Assurance Journal*, 14(3–4), 40–49. <https://doi.org/10.1002/qaj.485>
- Sosa, A. (2014). *Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para el Laboratorio de Fórmulas Nutricionales del Hospital Nacional de Chiquimula . Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para el Laboratorio de Fórmulas Nutricionales del Hospital Nacional de Chiquimula .*
- Tobar, A. (2019). *Validación del sistema de Aire Comprimido para una planta facrmacéutica (Vol. 4)*.
- United States Pharmacopeial Convention. (2014). *Farmacopea de los Estados Unidos de América*. 33 ed. Formulario nacional. 28 ed. Texto oficial nuevo y revisado desde el segundo suplemento de USP 42-NF 37. In *Farmacopea de los Estados Unidos de América*.
- Vega, L. (2016). *Diseño y construcción de un prototipo de secador de aire comprimido de 230 m<sup>3</sup>/h (135 cfm) según los requerimientos de la empresa “COMPAIRGEN” de la ciudad de Quito*.
- WHO. (2015). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-ninth report. *World Health Organization Technical Report Series*, (992), 1–210.



**Tabla 22.** Componentes del sistema de aire comprimido

ITEM	ELEMENTO	ESPECIFICACIÓN REQUERIDA DE INSTALACIÓN	RESULTADO	
1	<b>COMPRESOR DE TORNILLO</b> 	<b>Marca</b>	IR (Ingersoll-Rand) Total Air System	<i>Cumple</i>
		<b>Modelo</b>	UP6-10TAS-150 W/D	<i>Cumple</i>
		<b>Número de Serie</b>	UP3403U06124	<i>Cumple</i>
		<b>Presión Máxima</b>	150 PSI	<i>Cumple</i>
		<b>Velocidad de Bombeo</b>	3950 RPM	<i>Cumple</i>
		<b>Hertz</b>	60Hz	<i>Cumple</i>
		<b>Rating Capacidad nominal Calibre</b>	10	<i>Cumple</i>
		<b>CFM</b>	Máx. 34	<i>Cumple</i>
		<b>Fases</b>	3	<i>Cumple</i>
		<b>Voltaje</b>	220V	<i>Cumple</i>
		<b>Amperaje</b>	19.1A	<i>Cumple</i>
		<b>Manómetro Marca IR (Ingersoll Rand) SN: 5477058</b>	0-300 psi	<i>Cumple</i>
		<b>Manguera de condensados</b>	Plástico Poliuretano con aislante	<i>Cumple</i>
		<b>Contenedor de Condensados</b>	Recipiente Plástico (25Litros)	<i>Cumple</i>
		<b>Código del equipo</b>	ENF-AE-CT-IR	<i>Cumple</i>
		<b>Instalación</b>	En buen estado y correctamente instalado	<i>Cumple</i>
		2.	<b>COMPRESOR DE TORNILLO ROTATIVO MONTADO EN TAQUE-SECADOR</b>	<b>Marca</b>
<b>Modelo</b>	G7FF			<i>Cumple</i>
<b>Número de Serie</b>	ITJ308862			<i>Cumple</i>
<b>Potencia nominal del motor</b>	7,5 kW			<i>Cumple</i>
<b>Potencia nominal del motor</b>	10 CV			<i>Cumple</i>



<b>Hertz</b>	60Hz	<i>Cumple</i>
<b>Voltaje</b>	230V	<i>Cumple</i>
<b>Fases</b>	3	<i>Cumple</i>
<b>Instalación</b>	En buen estado y correctamente instalado	<i>Cumple</i>
<b>Código del equipo</b>	ENF-AE-CTAC	<i>Cumple</i>

**TANQUE ACUMULADOR DE AIRE COMPRIMIDO**



3

<b>Material</b>	Acero Inoxidable 316	<i>Cumple</i>
<b>Volumen/ Capacidad</b>	11m <sup>3</sup>	<i>Cumple</i>
<b>Manómetro Marsh</b>	0-200psi	<i>Cumple</i>
<b>Válvula de Seguridad de Sobrepresión</b>	Bronce	<i>Cumple</i>
<b>Código del equipo</b>	ENF-PT-TACUMULADOR01	<i>Cumple</i>
<b>Instalación</b>	En buen estado y correctamente instalado	<i>Cumple</i>

4	<b>FILTRO PROTECCIÓN GENERAL</b>	<b>Modelo</b>	DD+35	<i>Cumple</i>
		<b>No. Parte</b>	FAC 01	<i>Cumple</i>
		<b>Presión Máxima</b>	16bar	<i>Cumple</i>
		<b>Temperatura Máxima</b>	66°C/ 160°F	<i>Cumple</i>
		<b>Adaptador de Rosca</b>	1/2	<i>Cumple</i>
		<b>Flujo</b>	35 l/s	<i>Cumple</i>
		<b>Material</b>	núcleos de acero inoxidable, juntas tóricas dobles, tapas selladas y carcasas del filtro con recubrimiento anticorrosivo	<i>Cumple</i>
		<b>Filtro</b>		<i>Cumple</i>
		<b>Marca</b>	Atlas copco	<i>Cumple</i>
		<b>N. Serie</b>	SN 1950931	<i>Cumple</i>
		<b>Grado</b>	2	<i>Cumple</i>
	<b>Instalación</b>	En buen estado y correctamente instalado	<i>Cumple</i>	
5	<b>FILTRO COALESCENTE</b>	<b>Modelo</b>	PD+35	<i>Cumple</i>
		<b>No. Parte</b>	FAC 02	<i>Cumple</i>
		<b>Presión Máxima</b>	16bar	<i>Cumple</i>
		<b>Temperatura Máxima</b>	66°C/ 160°F	<i>Cumple</i>
		<b>Adaptador de Rosca</b>	1/2	<i>Cumple</i>
		<b>Flujo</b>	35 l/s	<i>Cumple</i>
		<b>Material</b>	núcleos de acero inoxidable, juntas tóricas dobles, tapas selladas y carcasas del filtro con recubrimiento anticorrosivo	<i>Cumple</i>
		<b>Filtro</b>		<i>Cumple</i>
		<b>Marca</b>	Atlas copco	<i>Cumple</i>
		<b>Modelo</b>	2901200402	<i>Cumple</i>
		<b>N. Serie</b>	SN 1737689	<i>Cumple</i>
	<b>Grado</b>	2	<i>Cumple</i>	
	<b>Instalación</b>	En buen estado y correctamente instalado	<i>Cumple</i>	

6	FILTRO COALESCENTE	<b>Modelo</b>	QD+35	<i>Cumple</i>
		<b>No. Parte</b>	FAC 03	<i>Cumple</i>
		<b>Presión Máxima</b>	16bar	<i>Cumple</i>
		<b>Temperatura Máxima</b>	66°C/ 160°F	<i>Cumple</i>
		<b>Adaptador de Rosca</b>	1/2	<i>Cumple</i>
		<b>Flujo</b>	35 l/s	<i>Cumple</i>
		<b>Material</b>	núcleos de acero inoxidable, juntas tóricas dobles, tapas selladas y carcasas del filtro con recubrimiento anticorrosivo	<i>Cumple</i>
		<b>Filtro Marca</b>	Atlas copco	<i>Cumple</i>
		<b>Modelo</b>	CRN 0E2392.6C	<i>Cumple</i>
		<b>N. Serie</b>	SN 1654139	<i>Cumple</i>
		<b>Grado</b>	2	<i>Cumple</i>
	<b>Instalación</b>	En buen estado y correctamente instalado	<i>Cumple</i>	
7	PREFILTRO	<b>Modelo</b>	QF0030	<i>Cumple</i>
		<b>No. Parte</b>	FAC 04	<i>Cumple</i>
		<b>Presión Máxima</b>	16 bar	<i>Cumple</i>
		<b>Temperatura Máxima</b>	100°C	<i>Cumple</i>
		<b>Volumen</b>	0.6 l	<i>Cumple</i>
		<b>Flujo</b>	3 l/min	<i>Cumple</i>
		<b>Material</b>	Filtro de aluminio	<i>Cumple</i>
		<b>Máximo particulado</b>	5um	<i>Cumple</i>
		<b>Clase</b>	3	<i>Cumple</i>
		<b>Filtro Marca</b>	OMI	<i>Cumple</i>
		<b>Número de serie</b>	180P367732	<i>Cumple</i>
	<b>Instalación</b>	En buen estado y correctamente instalado	<i>Cumple</i>	

8	FILTRO MICROFINO	<b>Modelo</b>	HF0030	<i>Cumple</i>
		<b>No. Parte</b>	FAC 05	<i>Cumple</i>
		<b>Presión Máxima</b>	16 bar	<i>Cumple</i>
		<b>Temperatura Máxima</b>	100°C	<i>Cumple</i>
		<b>Volumen</b>	0.6 l	<i>Cumple</i>
		<b>Flujo</b>	3 l/min	<i>Cumple</i>
		<b>Material</b>	Microfibras de borosilicato	<i>Cumple</i>
		<b>Clase</b>	1	<i>Cumple</i>
		<b>Máximo particulado</b>	0.01 um	<i>Cumple</i>
		<b>Filtro Marca</b>	OMI	<i>Cumple</i>
		<b>Número de serie</b>	17p353912	<i>Cumple</i>
		<b>Instalación</b>	En buen estado y correctamente instalado	<i>Cumple</i>
		9	FILTRO CARBÓN ACTIVADO	<b>Modelo</b>
<b>No. Parte</b>	FAC 06			<i>Cumple</i>
<b>Presión Máxima</b>	16 bar			<i>Cumple</i>
<b>Temperatura Máxima</b>	100°C			<i>Cumple</i>
<b>Volumen</b>	0.6 l			<i>Cumple</i>
<b>Flujo</b>	3 l/min			<i>Cumple</i>
<b>Material</b>	Gruesa capa de carbón activado cubierta por un revestimiento de fibra que se mantiene en su lugar mediante una pared de acero inoxidable interna y externa.			<i>Cumple</i>
<b>Clase</b>	1			<i>Cumple</i>
<b>Máximo particulado</b>	0.003 um			<i>Cumple</i>
<b>Filtro Marca</b>	OMI			<i>Cumple</i>
<b>Número de serie</b>	18P367733	<i>Cumple</i>		
<b>Instalación</b>	En buen estado y correctamente instalado	<i>Cumple</i>		

**Tabla 23.** Elementos de control del sistema de aire comprimido

Ítem	Elemento	Especificación requerida de instalación		Cumplimiento
1.	Controlador Elektronikon Base	Compresor ATLAS COPCO		
		Control del compresor	Display	Cumple
		Protección del compresor	LED, aviso	Cumple
		Monitorización de intervalos de servicio	LED, Servicio	Cumple
		Rearranque automático después de un fallo del suministro eléctrico	Botón de arranque/parada	Cumple
	Panel de control	Interruptor principal - interruptor de emergencia	Botón de emergencia	Cumple
		Manómetro	La aguja indica la presión de trabajo actual.	Cumple
		Cuenta horas	Se enciende cuando la máquina está funcionando.	Cumple
		Interruptor	Interruptor de carga/descarga	Cumple
		Fuente de alimentación	Voltaje alimentación	220 VAC
Fase	3 PH		Cumple	
Breaker de Protección	50 Amperios		Cumple	
3.	Tablero Compresor de Tornillo Ingersoll-Rand	Botón Pulsador	ON (Encendido)	Cumple
		Botón Pulsador	OFF (Apagado/Parada)	Cumple
		Horómetro	Marca IR 0-100%	Cumple
		Manómetro	Marca IR 0-300psi N. serie: 5477058	Cumple



**Tabla 24.** Tuberías y accesorios de distribución del sistema de aire comprimido

Ítem	Elemento	Especificación requerida de instalación	Cumplimiento
1.	Accesorios y Tubería Antes del Acumulador de Aire Comprimido / Compresores de Tornillo	Codo Material: Acero Inoxidable 304 en buen estado y correctamente instado Medida: ¾ ” Cantidad: 2	Cumple
		Unión T Material: Acero Inoxidable 304 Medida: 1/2 ” Cantidad: 3	Cumple
		Unión Universal Material: Acero Inoxidable 304 Medida: ¾ ” Cantidad: 2	Cumple
		Válvula de Esfera Material: Acero Inoxidable 304 Medida: ¾ ” Cantidad: 1	Cumple
		Válvula de Esfera Material: Acero Inoxidable 304 Medida: 1 ” Cantidad: 4	Cumple
		Válvula Check Material: Bronce Medida: 1” Cantidad: 2	Cumple
		Neplo Material: Acero Inoxidable 304 Medida: ½ ” Cantidad: 6	Cumple

2.	Accesorios y Tubería a la Salida del Acumulador de Aire Comprimido	Tubería	Material: Acero Inoxidable 304 Medida: 1/4" 4 Tubos 3/4" 4 tubos 1" 1 tubo 1/2" 1 tubo	Cumple
		Unión	Material: Acero Inoxidable 304 Medida: 3/4" Cantidad: 4	Cumple
		Válvula de paso/ Válvula de Esfera	Material: Acero Inoxidable 304 Medida: 1/4" Cantidad: 11	Cumple
		Codo	Material: Acero Inoxidable 304 Medida: 1/2", 3/4" Cantidad: 13	Cumple
		Reducción	Material: Acero Inoxidable 304 Medida: 1/2", 3/4" Cantidad: 5	Cumple
		Bushing de Reducción	Medida de reducción 3/4" a 1/2" 1/2" a 1/4" Cantidad: 3	Cumple
		Unión T	Material: Acero Inoxidable 304 Medida: 1/2" 1/4" Cantidad: 10	Cumple
		6.	Distribución a los Puntos de Aire en Producción	Manguera Industrial de Presión
Codo	Material: Acero Inoxidable 304 Medida: 1/2", 3/4" Cantidad: 13			Cumple
Bushing de Reducción	Medida de reducción 3/4" a 1/2", 1/2" a 1/4" Cantidad: 4			Cumple

7.	Distribución Filtro Coalescente previo el uso de Aire Comprimido	PortaFiltros		
		Marca	Parker	Cumple
		Modelo	2914	Cumple
		No. Parte	12F42EC	Cumple
		Presión Máxima	150psi (1000Kpa)	Cumple
		Temperatura Máxima	125 F (52°C)	Cumple
		Adaptador de Rosca	¼ NPT	Cumple
		Flujo	80 scfm DM	Cumple
		Material	Policarbonato	Cumple
		Filtro		
		Marca	Parker	Cumple
		Modelo	2813	Cumple
		N. Serie	PS824P	Cumple
		Grado	6	Cumple
		Instalación	O.K.	Cumple

**Tabla 25** Funcionabilidad del sistema de generación, almacenamiento y distribución de aire comprimido

Ítem	COMPONENTES DEL SISTEMA	FUNCIONES ESPECIFICAS	CUMPLE LA FUNCIÓN
1	Compresor de Tornillo ATLAS COPCO	Compresor principal. Comprimir el aire mediante la disminución del volumen del aire en la cámara de <b>compresión</b> donde se encuentra confinado, produciéndose el incremento de la presión interna hasta llegar al valor de diseño previsto, momento en el cual el aire es liberado al sistema. Posee integrado el sistema de secado.	SI
2	Compresor de Tornillo INGERSOLL RAND	Compresor de respaldo en caso de sobredemanda. Su función es comprimir el aire mediante la disminución del volumen del aire en la cámara de <b>compresión</b> donde se encuentra confinado, produciéndose el incremento de la presión interna hasta llegar al valor de diseño previsto, momento en el cual el aire es liberado al sistema.	SI
3	Filtros	Elemento que se encuentra previo el uso del aire comprimido efectivo para eliminar o retener ciertos contaminantes como partículas sólidas, aerosol de aceite, el polvo húmedo y las gotas de agua en el flujo de aire comprimido	SI
4	Tanque Acumulador de Aire Comprimido	Proporciona capacidad de reserva momentánea para mejorar la regulación y garantizar un flujo uniforme a través del sistema.	SI
5.	Elementos de Control	El sistema total del compresor de aire funciona desde el panel de control eléctrico.	SI
6.	Tuberías, válvulas y accesorios	Permiten la distribución del aire filtrado procesado a las áreas especificadas. También proporciona un mecanismo de control del volumen de aire según el requisito de las áreas durante la ejecución normal.	SI

**Tabla 26.** Documentación del sistema de generación, almacenamiento y distribución de aire comprimido

<b>CÓDIGO</b>	<b>NOMBRE DEL DOCUMENTO</b>	<b>DISPONIBILIDAD-UBICACIÓN DEL DOCUMENTO</b>	<b>FECHA DE VIGENCIA</b>	<b>CUMPLIMIENTO</b>
<b>PLN-NDG-004</b>	Plano General Sistema de Aire Comprimido y puntos de muestreo	Carpeta Sistema de Apoyo Crítico Aire Comprimido Validaciones, Mantenimiento	Septiembre 2025	<i>Cumple</i>
<b>PLN-NDG-045</b>	Sistema de Aire Comprimido (líneas de suministro)	Carpeta Sistema de Apoyo Crítico Aire Comprimido Validaciones, Mantenimiento	Septiembre 2025	<i>Cumple</i>
<b>N/A</b>	Manual de Operaciones	Carpeta Sistema de Apoyo Crítico Aire Comprimido Validaciones, Mantenimiento	N/A	<i>Cumple</i>
<b>P-NMA-003</b>	Programa de Mantenimiento Preventivo Sistema de Aire Comprimido	Mantenimiento	Enero 2022	<i>Cumple</i>
<b>R-MA-006</b>	Registro de Mantenimiento Preventivo del Sistema de Aire Comprimido	Mantenimiento	Marzo 2023	<i>Cumple</i>
<b>I-NMA-005</b>	Instructivo de Trabajo y Limpieza Cambio de Filtros Coalescentes del Sistema de Aire Comprimido	Carpeta Sistema de Apoyo Crítico Aire Comprimido Validaciones, Mantenimiento	Marzo 2023	<i>Cumple</i>
<b>R-MA-009</b>	Registro Cambio de Filtros Coalescentes del Sistema de Aire Comprimido	Carpeta Sistema de Apoyo Crítico Aire Comprimido Validaciones, Mantenimiento	Marzo 2023	<i>Cumple</i>

<b>I-NMA-010</b>	Instructivo de Trabajo y Limpieza Sistema de Aire Comprimido	Carpeta Sistema de Apoyo Crítico Aire Comprimido Validaciones, Mantenimiento	Marzo 2023	<i>Cumple</i>
<b>F-CC-020</b>	Bitácora de Microbiología Aire Comprimido	Control de Calidad	Dic 2022	<i>Cumple</i>
<b>IA-CCM-005</b>	Análisis microbiológico de aire comprimido	Control de calidad/instructivos de microbiología	Julio 2025	<i>Cumple</i>
<b>DQ-NVA-095</b>				
<b>IQ-NVA-089</b>	Calificación de las líneas de suministro	Validaciones	Marzo 2025	<i>Cumple</i>
<b>OQ-NVA-087</b>				
<b>PQ-NVA-093</b>				
<b>DQ-NVA-089</b>				
<b>IQ-NVA-084</b>	Calificación del compresor ATLAS COPCO	Validaciones	Febrero 2025	<i>Cumple</i>
<b>OQ-NVA-082</b>				
<b>PQ-NVA-087</b>				


## Anexo 2

### Resultado de la calificación de operación y desempeño

**Tabla 27.** Equipos utilizados para la calificación de operación y desempeño

Equipo / Instrumento	Marca	Modelo N°	N° Serie	Código	Equipo Calificado	Fecha de Última Calibración
Contador de Partículas	MET ONE	GT-5265	U14120	E-CC-066	N/A	Agosto 2019
Cronómetro	ACCUSPLIT	601x	NA	E-ID-002	N/A	Febrero 2019
Flujometro de aire	DWYER	VFB	1116091-01	I-CC-017	N/A	Diciembre 2020
Cabina de Flujo Laminar	STREAMLINE	SHC-4A2	2006-17965	E-CC-013	Cumple	Enero 2020
Estufa Incubadora	MEMMERT	B-30	862673	E-CC-028	-----	Enero 2020
Autoclave Market Forge	Market Forge	STM-E	1/83	E-CC-005	Cumple	Septiembre 2020

**Tabla 28.** Evidencia fotográfica del método de conteo de partículas

Punto de muestreo	Fotografía
LÍQUIDOS ENVASADO 2	

---

**LÍQUIDOS DE BAJO VOLUMEN**



---

**TABLETEADORA 1**



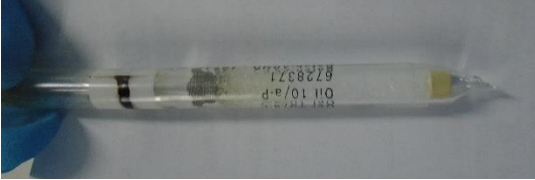

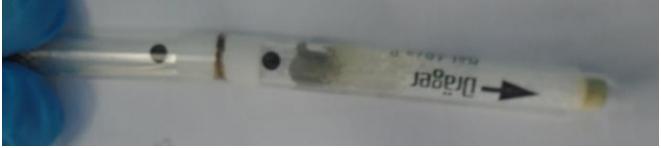


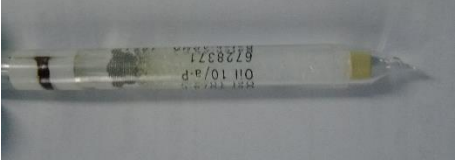
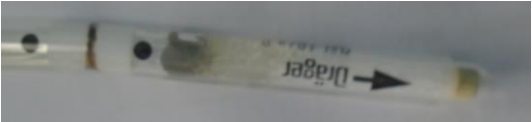
---





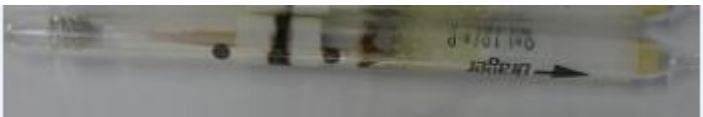
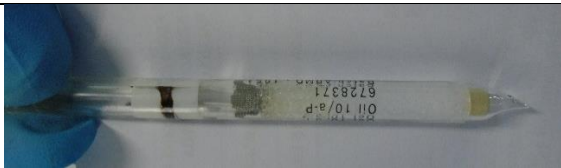
**BLÍSTER**





**Tabla 29.** Evidencia fotográfica de prueba de aceite

ÁREA DE PRODUCCIÓN	PRUEBA DE ACEITE	CUMPLIMIENTO ISO 8573 CLASE ISO 2
	CRITERIO: (Blanco a beige) $\leq 0.1 \text{ mg/m}^3$	
LÍQUIDOS ENVASADO 2		Cumple
LÍQUIDOS DE BAJO VOLUMEN		Cumple
SEMISÓLIDOS TURBOEMULSOR		Cumple
SEMISÓLIDOS GGM		Cumple
MEZCLA 1		Cumple
AMASADO		Cumple
RECUBRIMIENTO		Cumple

<p><b>BLÍSTER</b></p>		<p><i>Cumple</i></p>
<p><b>TABLETEADORA 1</b></p>		<p><i>Cumple</i></p>
<p><b>TABLETEADORA 2</b></p>		<p><i>Cumple</i></p>
<p><b>GRANULADOS 1</b></p>		<p><i>Cumple</i></p>
<p><b>GRANULADOS 2</b></p>		<p><i>Cumple</i></p>
<p><b>PISO TECNICO</b></p>		<p><i>Cumple</i></p>

**Tabla 30.** Evidencia fotográfica de prueba microbiológica

<b>Etapa</b>	<b>Fotografía</b>
<b>Desarrollo del método de burbujeo</b>	
<b>Siembra microbiológica</b>	

---

**Evaluación de Resultados**

