



PLANTA DE PRODUCCIÓN DE ASPIRINA (API)

Trabajo Final de Grado

Tutor: Marc Peris

Rubén Aleu

Alex Espinoza

Cristina Sánchez

Marta Sobocinska

Junhong Ye



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
ESCOLA D'ENGINYERIA
GRADO DE INGENIERÍA QUÍMICA

Año académico 2018/2019

CAPÍTULO XII: GMP y Clean Room



PLANTA DE PRODUCCIÓN DE ASPIRINA (API)

Trabajo Final de Grado

Tutor: Marc Peris

Rubén Aleu

Alex Espinoza

Cristina Sánchez

Marta Sobocinska

Junhong Ye



Universitat Autònoma
de Barcelona

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
ESCOLA D'ENGINYERIA
GRADO DE INGENIERÍA QUÍMICA

Año académico 2018/2019

ÍNDICE

12. GMP y Clean Room	1
12.1. Normas de Correcta Fabricación	1
12.1.1 Documentación	3
12.2. Clean Room	6

12. GMP y Clean Room

12.1. Normas de Correcta Fabricación

La planta APIRINA lleva a cabo una producción de un activo farmacéutico, por lo cual, se aplicarán las Normas de Correcta Fabricación (GMP “*Good Manufacturing Practices*”) [1]. El objetivo de las GMP’s es proteger el producto de la contaminación del exterior por el medio ambiente y/o personal, que es muy importante en la planta APIRINA, ya que se trabaja con productos sólidos especialmente en área de acondicionamiento del producto que tienen más riesgo de contaminación.

Se registrarán todas las actividades realizadas durante la producción en el momento de su realización. Todas las desviaciones se documentarán y justificarán, a parte las desviaciones críticas estarán investigadas. El control de la producción llevará a cabo el director del sector de control, el cual revisará y aprobará toda la documentación referida a la calidad de producto.

Se implementará las Normas de Correcta fabricación para el personal, por lo cual, se aplicarán los procedimientos normalizados del trabajo (PNT). Será una documentación con la cual el personal trabajará durante la producción, también antes de empezar a trabajar se realizará una formación de estos trabajadores. Se especificará por escrito responsabilidades de cada trabajador.

Las áreas de producción serán diseñadas de tal manera, que será de fácil limpieza y mantenimiento, tanto los edificios como los equipos instalados. Se utilizarán listones plásticos de PVC enganchados en los rincones de la planta encorvados para evitar la acumulación del polvo y partículas químicas sólidas. La mayoría de los equipos utilizados en la planta son de acero inoxidable de un acabado liso brillante (316L). Se asegurará que toda la instalación esté protegida de los factores exteriores contaminantes mediante las cintas, tornillos cerrados y los puntos de unión adecuadamente sellados y aparte, se realizarán mantenimientos y revisiones registradas periódicas. Los equipos y las áreas están diseñadas de tal manera para evitar al máximo el cruce de los flujos, para evitar contaminaciones cruzadas. En toda la planta estarán definidas para los empleados las zonas y/o áreas de:

- Recepción, identificación y cuarentena de las materias primas recibidos pendientes de aprobación o rechazo.
- Cuarentena de productos pendientes de aprobación o rechazo.

-
- Muestreo de las sustancias en zonas críticas de la producción.
 - Almacenamiento de los materiales rechazados o subproductos de producción a tratar.
 - Almacenamiento de los materiales aprobados.
 - Operaciones de producción.
 - Operaciones de envasado.
 - Operaciones de laboratorio.

Debido al alto riesgo de contaminación de la sustancia activa producida en las etapas de acondicionamiento se construirá una Sala Limpia (Clean Room) que incluya los tres últimos equipos de acondicionado y envasado de la producción.

Se presentará una documentación donde estén registradas todas las líneas de tuberías, instalaciones y equipos utilizado en toda la planta. A parte, se realizará los mantenimientos periódicos documentados de estos por el personal cualificado. Se asegurará y documentará un tratamiento adecuado y efectivo del agua de producción (descalcificada y desionizada), estos registros estarán disponibles también para los clientes si los solicitan.

Las luces en las áreas de producción (A-200, A-300 y A-400) estarán recubiertas según los criterios ATEX, para los criterios de seguridad, mantenimiento y limpieza.

Se evaluará un protocolo de limpieza de las zonas productivas, el personal que realizará esta tasca será previamente formado. A los operarios se presentarán y se les formará ante los procedimientos escritos de la limpieza de los equipos y uso seguro, adecuado y limpio de las herramientas o utensilios necesarios durante la producción.

Se definirán y justificarán por escrito los criterios de aceptación para los residuos y la selección de métodos y agentes de limpieza.

Uno de los momentos críticos para la calidad y rendimiento de producción será la calibración de los equipos de control, por lo cual, se asegurará su correcto funcionamiento durante la puesta en marcha, y se realizarán las revisiones periódicas. Todos los set-points y criterios de control se especificarán en la documentación adecuada (URS) que se explicará más adelante.

12.1.1 Documentación

La planta APIRINA dispondrá y hará la verificación y cualificación de los siguientes documentos:

- La documentación de la validación de la planta será de **Requerimientos de Usuario (URS)** donde se tendrá que verificar el cumplimiento de las especificaciones de cada equipo en la planta que marcan la base y los límites del proyecto a ejecutar. Si hay al menos una especificación que no se cumple el documento recibe no conformidad de la planta.
- **Cualificación del Diseño (DQ)** es un protocolo de verificación para asegurar que el proyecto propuesto cumple con los requisitos y la normativa legal, además de cumplir los requisitos operativos propuestos por el cliente. Una vez aprobado el diseño de la planta se podrá instalar los equipos.
- **Cualificación de la Instalación (IQ)** es un protocolo de verificación que certifica que la instalación del proyecto se ha llevado a cabo con los requisitos propuestos en la DQ. Este protocolo se llevará a cabo durante la instalación de los equipos e instalaciones y se ejecuta su validación una vez llevado a cabo este protocolo.
- **Cualificación de la Operación (OQ)** es un informe de resultados que verifica el cumplimiento del diseño de la planta. Este informe se realizará en reposo de la planta “at rest” antes de la puesta en marcha donde se hará producción del primer lote.
- **Cualificación del Funcionamiento (PQ)** es un informe de resultados que demuestra la efectividad del proceso se realiza una vez aprobados IQ y OQ. Este informe se realizará durante la producción de la planta “in operation” que asegurará un buen y correcto funcionamiento de la planta.

Sin cumplir alguna de la documentación mencionada anteriormente la planta no estará autorizada para su uso. La documentación será en soporte electrónico y en papel y estará archivada durante 5 años. Será imprescindible que cada documento para ser válido tendrá que estar firmado por el personal interior y/o exterior de la planta especificado (por ejemplo, director de la calidad, producción o mantenimiento, etc.). La validación de la planta será extendida aquellas operaciones que se determinan como críticas para la calidad y pureza del ácido acetilsalicílico. También se realizará la revisión periódica de los sistemas validados.

El hardware y software de los sistemas informáticos deben estar aprobados en los documentos de IQ y OQ.

La documentación de calidad y producción durante el funcionamiento de la planta formará una parte de protocolo del batch/lote fabricado.

Las materias primas tendrán una documentación donde se incluirán los datos siguientes: datos del proveedor y fabricante, resultados de los ensayos realizados, los registros donde se observe la trazabilidad en el empleo de los materiales, las observaciones del etiquetado y envasado y la decisión final de aceptación o rechazo de la materia prima.

Se utilizará un método patrón para registro de maestros de producción y control para asegurar uniformidad de lote a lote según indican las normas GMP [1].

Los protocolos de producción y control para cada lote (cada protocolo debe estar enumerado con el número único que identifica el lote concreto de producción) incluirá las siguientes informaciones:

- Fecha y hora;
- Identificación del equipo;
- Identificación del lote (medidas, peso, número de lote de materias primas, etc.);
- Resultados reales registrados de los parámetros críticos del proceso;
- Muestreo realizado;
- Firmas de las personas supervisoras;
- Resultados de laboratorio y controles;
- Rendimiento real obtenido
- Descripción del envase y etiqueta;
- Etiqueta representativa del producto si este se ha puesto en el mercado/vendido;
- Cualquier desviación o investigación observada/realizada.
- Resultado de análisis final.

Los protocolos de producción y control estarán revisados y aprobados antes de la distribución del lote en el mercado.

Se someterá un programa de estabilidad los 3 primeros lotes comerciales para confirmar la fecha de caducidad o reanálisis. Se guardarán las cantidades suficientes para realizar, como mínimo, 2 análisis completos según Farmacopea como muestra de reserva/retención. [2]

Se establecerá un sistema de control de cambios para evaluar todos los cambios que puedan afectar a la producción o control del API de aspirina. Los archivos referentes incluirán la identificación, documentación, revisión y aprobación de cambios en materias primas, especificaciones, métodos analíticos, instalaciones, servicios, equipos, etapas

de procesado, etiquetado, hardware y software informático. Se evaluarán los posibles efectos, de estos cambios, sobre las fechas de caducidad o reanálisis.

La recuperación de los intermedios del proceso se implementará cuando mediante pruebas analíticas se comprobará que los materiales cumplen con las especificaciones adecuadas a su uso, los productos aprobados para su recirculación son el fenol (en mezclador M-201), agua desionizada del proceso (en el T-309), y las “aguas madres” que salen de las centrífugas.

Todas las reclamaciones orales y escritas de calidad estarán investigadas y registradas en el sistema según las normas GMP [1].

El reenvasado, reetiquetado y mantenimiento de los productos obtenidos (ácido acetilsalicílico y acetato de calcio) se realizarán bajo los controles de GMP pertinentes para evitar confusiones y pérdidas de identidad o pureza del producto. El reenvasado se realizará en el ambiente apropiado para evitar la contaminación o contaminación cruzada de este.

12.2. Clean Room

En la planta APIRINA se necesitará implantar en el proceso una Clean Room, ya que al ser un medicamento y trabajar en batch (forma típica de producir en este tipo de industrias) se necesita un nivel de pureza elevado, además se deberá poner, ya que en la zona de acondicionamiento del proceso el producto final se expone o estará en contacto con el exterior y puede provocar contaminaciones importantes. Una Clean Room es un ambiente controlado, es decir, es una sala perfectamente definida y confinada donde se deberá controlar los diferentes parámetros: Temperatura, Humedad Relativa, Ventilación, Filtración, Partículas Suspensión y Sobrepresión. Está acotada por la normativa GMP y las necesidades que necesite el cliente.

Esta Clean Room que tendrá la planta APIRINA estará formada por paneles autoportantes con superficies lisas, bienresadas y fácilmente limpiables para evitar recovecos y superficies. Estos paneles deben estar recubiertos con chapa galvanizada de 0.6 mm y tener un núcleo de nido de abeja, además todos los accesorios asociados de puertas, ventanas, techo... tienen que ser de los mismos materiales y diseñados y contruidos para que estén bienresados. Habrá un sistema de puertas o esclusas de cambio (SAS) junto con un sistema de duchas de aire, ya que en la ropa del exterior de la Clean Room las personas tienen partículas grandes, que si no se cambian o se ponen una vestimenta adicional (encima de su ropa deben llevar las batas o los trajes completos para reducir la generación de partículas) y romper con la categoría de la sala. En este sistema de esclusas estará prohibido y al ser un sistema automático será imposible abrir una puerta sin estar la anterior perfectamente cerrada, ya que las esclusas se utilizan como pulmón, ya que en los etapas de acondicionamiento de API de Aspirina se quiere que no salga polvo ni que entre aire atmosférico exterior, además una vez cerrada la puerta anterior y antes de abrir la siguiente habrá un sistema de ducha de aire para impedir contaminar el medio de la Clean Room con partículas que se hayan podido quedar enganchadas en el traje. Estas duchas de aire son recintos con jets de aire ultrafiltrado a alta velocidad (> 35 m/s) para la limpieza de partículas de personal y materiales previo al acceso o salida de determinadas zonas de producción, mediante impulsiones de chorros de aire a alta velocidad [3].

La Clean Room que necesita nuestro proceso contará de 3 plantas:

- Planta 0: Estará formada por tres zonas: la zona de entrada y salida a la sala blanca. Esta consta de 5 salas: el SAS de personal (1r sala), Productos químicos (2n sala), SAS materiales (3r sala), Salida de personal más producto (4t sala) y

Sala Polivalente (5a sala). En esta planta también se tendrá la zona del pasillo con escaleras para conectar plantas entre si y en la zona del proceso estará la zona de la tamizadora y dosificadora.

- Planta 1: Estará formada por 2 zonas: la zona del pasillo con las escaleras para optar a la planta 2 o bajar a la primera planta y en la zona de proceso se encuentra el molino.
- Planta 2: Estará formada por 2 zonas: la zona del pasillo y la zona de proceso se encontrará el secador.

Las zonas comentadas anteriormente según la planta en la que se encuentran tendrán las siguientes características.

Tabla 12.2-1. Características de la estancia de las diferentes zonas de los diferentes pasillos.

Caudal de aire de la zona del Secador (Planta 2)		Caudal de aire de la zona entrada: Productos químicos (Planta 0)	
Área de la sala blanca, A_s (m^2)	24	Área de la sala blanca, A_s (m^2)	4.5
Altura de la Sala, h (m)	3	Altura de la Sala, h (m)	3
Volumen de la Sala, V_s (m^3)	72	Volumen de la Sala, V_s (m^3)	13.5
Cambios de aire/h, Ca	20	Cambios de aire/h, Ca	20
Caudal de aire de la Sala, Q_a (m^3/h)	1440	Caudal de aire de la Sala, Q_a (m^3/h)	270
Caudal del aire de la zona del Molino (Planta 1)		Caudal de aire de la zona entrada: SAS materiales (Planta 0)	
Área de la sala blanca, A_s (m^2)	24	Área de la sala blanca, A_s (m^2)	9
Altura de la Sala, h (m)	3	Altura de la Sala, h (m)	3
Volumen de la Sala, V_s (m^3)	72	Volumen de la Sala, V_s (m^3)	27
Cambios de aire/h, Ca	20	Cambios de aire/h, Ca	20
Caudal de aire de la Sala, Q_a (m^3/h)	1440	Caudal de aire de la Sala, Q_a (m^3/h)	540
Caudal de aire de la zona del Tamizador-Dosificador (Planta 0)		Caudal de aire de la zona entrada: Salida Personal+Producto (Planta 0)	
Área de la sala blanca, A_s (m^2)	24	Área de la sala blanca, A_s (m^2)	9
Altura de la Sala, h (m)	3	Altura de la Sala, h (m)	3
Volumen de la Sala, V_s (m^3)	72	Volumen de la Sala, V_s (m^3)	27
Cambios de aire/h, Ca	20	Cambios de aire/h, Ca	20
Caudal de aire de la Sala, Q_a (m^3/h)	1440	Caudal de aire de la Sala, Q_a (m^3/h)	540
Caudal de aire del pasillo		Caudal de aire de la zona entrada: Sala Polivalente (Planta 0)	
Área de la sala blanca, A_s (m^2)	27.5	Área de la sala blanca, A_s (m^2)	6
Altura de la Sala, h (m)	9	Altura de la Sala, h (m)	3
Volumen de la Sala, V_s (m^3)	247.5	Volumen de la Sala, V_s (m^3)	18
Cambios de aire/h, Ca	20	Cambios de aire/h, Ca	20
Caudal de aire de la Sala, Q_a (m^3/h)	4950	Caudal de aire de la Sala, Q_a (m^3/h)	360
Caudal de aire de la zona entrada: SAS personal (Planta 0)			
Área de la sala blanca, A_s (m^2)	4.5	Total Caudal de aire Sala, Q_t (m^3/h)	11250
Altura de la Sala, h (m)	3		
Volumen de la Sala, V_s (m^3)	13.5		
Cambios de aire, Ca (h)	20		
Caudal de aire de la Sala, Q_a (m^3/h)	270		

Una parte clave y más crítica de un ambiente controlado y que tendrá la planta APIRINA es el sistema HVAC (heating, ventilation and air conditioning), que como su nombre indica es un sistema de climatización y ventilación de la estancia. Este sistema se basa en el control de dos variables principalmente, y son la ventilación (número de movimientos del aire) y la filtración (número de partículas máximas en suspensión según el diámetro). Este sistema de ventilación se diseñará según la clasificación ISO 14644-1:1999, que indica el tipo o clase de Clean Room y las características a cumplir, en cuanto a la clasificación de aire requerida que se tendrá.

Por el tipo de industria a la que pertenece el proceso (industria farmacéutica) la Clean Room, en cuanto a la filtración, la clasificación que se lleva a cabo es de la clase ISO 8 (Clase 100000, según la Federal Standard), donde su límite máximo permitido de partículas en suspensión, que podrá haber en la sala sin que haya contaminación del producto o daños a los trabajadores, es de 3 520 000 partículas/m³, siempre y cuando las partículas, que se tengan en la estancia, sean mayores o igual a 0.5 µm, como es el caso de la planta APIRINA. En cuanto a la ventilación, teniendo en cuenta que la Clean Room es de Clase ISO 8, los cambios requeridos de aire por hora (ACH), que se deberá cumplir, es de 20 cambios aire/hora [4].

Una vez se sabe el tipo de aire que habrá en la Clean Room de la planta se debe decidir el tipo de HVAC que habrá que poner. Este sistema constará de dos elementos:

- UTA's: Que es el tratamiento del aire que se llevará a cabo según la clasificación de aire que se tenga y que se diseña a medida.
- UEA's: Que es la extracción del aire, en caso de que no se pueda recircular y necesite un tratamiento de 100% aire exterior y se diseña a medida.
- Red de conductos de impulsión y retorno y/o extracción: Se trata de la red de conductos necesaria para la impulsión y retorno del aire de todas las zonas, dicha red tiene que ser estanca y se realiza mediante conductos rectangulares en su mayoría de chapa galvanizada de 0.6 mm, con aislamiento y con uniones junta metu-metu.

Sabiendo esto, se utilizarán filtros HEPA/ULTA, ya que estos filtros aspiran aire desde dentro de la estancia a través del sistema de filtración y expulsar un flujo de aire por la superficie del filtro, dejándolo libre de partícula e impurezas [5] [6]. En vez de comprar dos filtros por separados se utilizará el Filtro Silent Hood H14, que es compatible con ambos filtros (2 en 1) y es un filtro compacto y silencioso listo para instalar la solución final de la filtración para la Clean Room [7].

Todo el aire tiene que ir a una red de conductos, los valores que tendrá la Clean Room de la planta APIRINA sobre estas redes son los siguientes.

Tabla 12.2-2. Las características de la red de conductos de impulsión y retorno y/o extracción (el caudal).

Zona Molino (Planta 1)		Zona Secador (Planta 2)	
Volumen, Vm (m³)	72.00	Volumen, Vs (m³)	72.00
Cabal necesario, Qm (m³/h)	1800.00	Cabal necesario, Qs (m³/h)	1800.00
Suministrado (m³/h)	2340.94	Suministrado (m³/h)	2340.94
Infiltración (m³/h)	0.00	Infiltración (m³/h)	0.00
Exfiltración (m³/h)	540.94	Exfiltración (m³/h)	540.94
Retorno (m³/h)	1800.00	Retorno (m³/h)	1800.00
Zona Sala polivalente (Planta 0)		Zona Tamizadora y Dosificador (Planta 0)	
Volumen, Vp (m³)	18.00	Volumen, Vtd (m³)	72.00
Cabal necesario, Qp (m³/h)	450.00	Cabal necesario, Qtd (m³/h)	1800.00
Suministrado (m³/h)	933.83	Suministrado (m³/h)	2340.94
Infiltración (m³/h)	0.00	Infiltración (m³/h)	0.00
Exfiltración (m³/h)	483.83	Exfiltración (m³/h)	540.94
Retorno (m³/h)	450.00	Retorno (m³/h)	1800.00
Zona Salida personal+producto (Planta 0)		Zona Productos Químicos (Planta 0)	
Volumen, Vpp (m³)	27.00	Volumen, Vq (m³)	13.50
Cabal necesario, Qpp (m³/h)	675.00	Cabal necesario, Qq (m³/h)	337.50
Suministrado (m³/h)	1158.83	Suministrado (m³/h)	821.33
Infiltración (m³/h)	0.00	Infiltración (m³/h)	0.00
Exfiltración (m³/h)	483.83	Exfiltración (m³/h)	483.83
Retorno (m³/h)	675.00	Retorno (m³/h)	337.50
Zona SAS Materiales (Planta 0)		Zona SAS Personal (Planta 0)	
Volumen, Vsm (m³)	27.00	Volumen, Vm (m³)	13.50
Cabal necesario, Qsm (m³/h)	675.00	Cabal necesario, Qm (m³/h)	337.50
Suministrado (m³/h)	1158.83	Suministrado (m³/h)	821.33
Infiltración (m³/h)	0.00	Infiltración (m³/h)	0.00
Exfiltración (m³/h)	483.83	Exfiltración (m³/h)	483.83
Retorno (m³/h)	675.00	Retorno (m³/h)	337.50
Zona Pasillo			
Volumen, Vm (m³)	247.50	Infiltración (m³/h)	4041.95
Cabal necesario, Qm (m³/h)	6187.50	Exfiltración (m³/h)	0.00
Suministrado (m³/h)	2145.55	Retorno (m³/h)	6187.50

Otra cosa muy importante, en un ambiente controlado a determinar, es la presurización de las salas o compartimientos que conforman la Clean Room. En este caso se tendrá, que entre cada sala habrá diferenciales de presiones positivos, que evitan que contaminantes externos entren en la sala. En general las diferencias de presión que hay en una Clean Room van de 0.03 a 0.05 in.Wg., es decir, van de 7.5 a 12.5 Pa. La Clean Room, que se tiene en APIRINA, esta como se ha comentado antes por 3 zonas: las de entrada y salida de personas y materiales, los pasillos y el proceso. Entonces se tendrá: en la entrada una diferencia de presión de 10 Pa (diferencial de presión media), ya que es importante entrar a la sala blanca sin o con una cantidad de partículas mínima y, con este diferencial de presión, se evita que entre aire atmosférico del exterior a la sala. En la de producción se aplicará la máxima, para asegurar de manera más fiables que no entra contaminantes, ya que se necesita una zona bastante estéril (mucha pureza) y, por lo tanto, la diferencia de presión aplicada es de 12.5 Pa y en el pasillo una diferencia de presión de 7.5 Pa que será la mínima así en las salas que tengan una diferencia de presión mayor no se contaminan, es decir, el pasillo recibirá las partículas de la producción, ya que el aire irá en dirección a este y no al rebes y también entrarán al pasillo por el mismo motivo, la cantidad que de partículas (que será mínima) de la zona de entrada y salidas de personal y material. Se ha decidido, que el pasillo tenga la diferencia de presión menor, ya que es la zona más fácil de limpiar y asegura por la diferencia de presión tan elevada, que hay entre ambas zonas, que en el acondicionado del proceso el producto no se contamine (no entren partículas), entonces el pasillo tiene la función de una zona llamada AIRLOCK. [4] Las diferenciales presiones anteriormente explicadas se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 12.2-3. Las diferenciales de presión en cada sala de Clean Room.

Zona	Diferencial de presión, P (Pa)
Secador (Planta 2)	12.5
Molino (Planta 1)	12.5
Tamizador-Dosificador (Planta 0)	12.5
SAS de personal (Planta 0)	10
SAS materiales (Planta 0)	10
Productos químicos (Planta 0)	10
Salida Personal+Producto (Planta 0)	10
Sala Polivalente (Planta 0)	10
Pasillo	7.5

Además de tener en cuenta el aire, y la presurización de las salas, hay otros parámetros a tener en cuenta:

- **Temperatura:** La Clean Room estará a una temperatura de $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, ya que debe llevar puesta una vestimenta adicional (encima de su ropa deben llevar las batas o los trajes completos) para reducir la generación de partículas. Para asegurar la temperatura de la sala de manera constante, hay que tener en cuenta las condiciones climatológicas.
- **Humedad relativa:** La sala se le tendrá que aplicar un $50\% \pm 5\%$, para evitar descargas electrostáticas y además se necesita una toma a tierra.

A continuación, se presenta el plano de la sala blanca simplificado, el plano completo se puede observar en el *Capítulo 10. Diagramas y planos*.

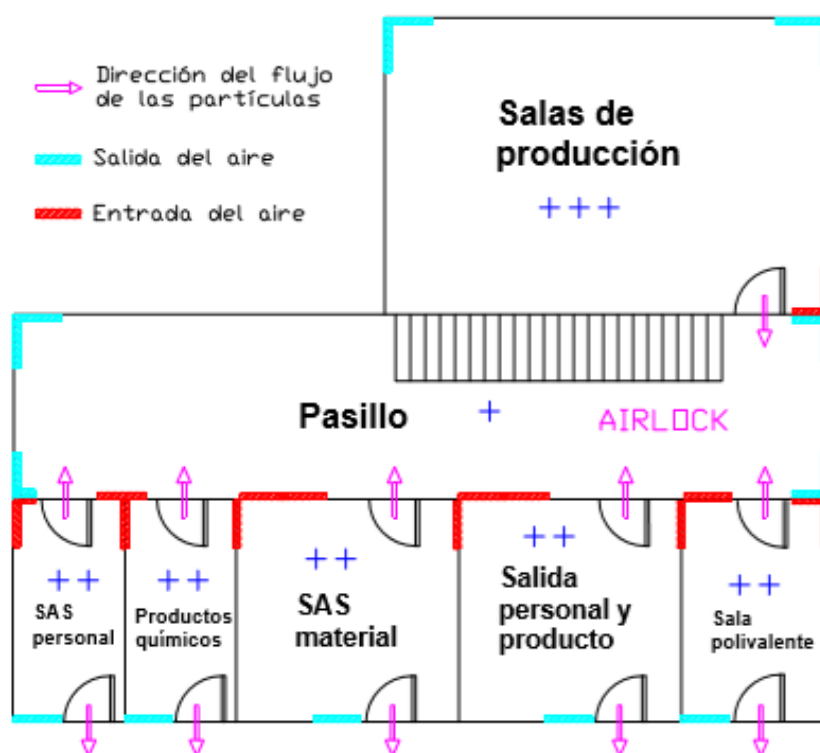


Figura 12.2-1. Plano simplificado de la Clean Room diseñada visión planta.

- 1 SAS personal
- 2 Productos químicos
- 3 SAS material
- 4 Salida productos
- 5 Sala polivalente



Figura 12.2-2. Plano simplificado de la Clean Room diseñada visión perfil

12.3. Bibliografía

- [1] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, “*Normas de Correcta Fabricación. Medicamentos de uso humano y uso veterinario*”, 3ª edición, 2008, Ministerio de Sanidad y Consumo, Gobierno de España.
- [2] AEMPS, pagina web: “*Farmacopea*”, Ministerio de Sanidad y Consumo, Gobierno de España, última consulta: junio 2019
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/farmacopea/home.htm>
- [3] Grupo Lapeyra y Taltavull, página web, *Soluciones Salas Blancas*, Ingelyt Ingeniería e Instalaciones, Barcelona, España, 2019, última consulta: junio 2019
<https://ingelyt.com/salas-blancas/soluciones-salas-blancas/>
- [4] Production Automation Corporation, página web, *Cleanroom Design in 10 Easy Steps*, Minnesota, EU, 2019, última consulta: junio 2019 <https://www.gotopac.com/art-cr-cleanroom-design-10-steps>
- [5] Soluciones electrostáticas, S.L, página web, *Filtros de aire HEPA/ULPA*, Electrostatica Problemas invisibles Soluciones visibles, Barcelona, España, 2019, última consulta: junio 2019 <https://electrostatica.com/product-details/filtros-de-aire-hepaulpa/>
- [6] Soluciones electrostáticas, S.L, ficha técnica, *Filtros de aire HEPA/ULPA*, Electrostatica Problemas invisibles Soluciones visibles, Barcelona, España, 2019, última consulta: junio 2019 <https://electrostatica.com/wp-content/uploads/2017/03/640.70206-FT-R01-1.pdf>
- [7] E-FACILITY PARTS, S.L, página web, *Filtro Silent Hood H14*, STE Group, 2016, última consulta: junio 2019 <https://www.efacilityparts.com/filtro-aire-h14-hepa-ulpa>