

**Universidad Nacional de Misiones. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Carrera de Farmacia. Cátedra de Práctica Profesional Farmacéutica**

*Estudiante*  
**María Victoria López**

## **Relevamiento de normativas para el diseño del laboratorio de control de calidad microbiológico perteneciente a una industria farmacéutica provincial**

**Trabajo final presentado para obtener el título de grado  
“Farmacéutico”**

*Directora*  
**Prof. Esp. Farm. Ana Elizabeth Hanske**  
*Co-Directora*  
**Farm. Evelin Karina Zahnibida**

**Posadas – Misiones – 2025**



Esta obra está licenciado bajo Licencia Creative Commons (CC) Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Trabajo Final para acceder al Título de Grado Farmacéutico.

**“Relevamiento de normativas para el diseño del laboratorio  
de control de calidad microbiológico perteneciente a una  
industria farmacéutica provincial.”**

Alumna: López, María Victoria.

Directora: Prof. Esp. Farm. Hanske, Ana Elizabeth.

Co-directora: Farm. Zahnibida Evelin Karina.

Lugar de desarrollo: Laboratorio Misiopharma.

E-mail: [Victorialopezstickel@gmail.com](mailto:Victorialopezstickel@gmail.com).

Teléfono: 3751-576479.

Año de presentación: 2025.

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, a Dios, quien me envió mucha fortaleza para llegar hasta acá, brindándome guía, esperanza y paz en cada paso de esta etapa.

A mi directora, Ana, por acompañarme en este proceso de aprendizaje con tanto cariño, sabiduría, carisma y paciencia; y a mi co-directora, Evelin, por su valiosa guía, y apoyo.

A mis fieles amigos y compañeros de estudio, Ezequiel y Deisi, cuya compañía hizo este camino mucho más ameno.

A mis facuamigos, principalmente, Santi, Ingrid, Ari, Natasha, Ariel, Male y Valeria, porque su amistad incondicional fue muy importante en este recorrido.

A mi prima Euge, que, a la distancia, me brindó su apoyo emocional y motivación para culminar este trabajo final.

A mi fiel compañero de estudio de estos últimos años, Gio, quien estuvo siempre, por sobre todo en las malas, dándome fuerzas y motivación para seguir estudiando cuando las cosas se pusieron difíciles.

A Rocio y Anto por el hermoso grupo de estudio, consultas y apoyo que formamos.

## **DEDICATORIA**

En primer lugar, a mi mamá, Marisa, quien fue mi pilar y mi mayor apoyo, a quien le debo gran parte de lo que soy y he logrado. Y aunque ya no esté entre nosotros, me acompaña siempre con su amor, su ejemplo y su fuerza, inspirándome a seguir adelante.

A mi papá y futuro colega, Fernando, por enseñarme con su ejemplo el valor del esfuerzo y la perseverancia; por su amor inconmensurable, por darme fuerza para seguir adelante y por creer en mí incluso en los momentos de mayor incertidumbre.

A mis hermanas, Valentina y Fernanda, por su amor infinito, paciencia y comprensión, que me brindaron luz y apoyo incondicional a lo largo de este camino.

A mis abuelos Montse, Herme y Santiago, quienes son mi mayor ejemplo de resiliencia, mi apoyo constante y una fuente inagotable de amor y cariño.

A mis tíos, Dani y Romina, cuya presencia y amor fue mi luz y apoyo en los momentos más difíciles, brindándome fuerza y esperanza para seguir adelante.

## RESUMEN

En el territorio nacional los productos farmacéuticos pueden ser comercializados sólo por las industrias autorizadas y habilitadas por la ANMAT. En este marco regulatorio, un laboratorio de control de calidad microbiológico en la industria farmacéutica resulta imprescindible para garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos; por ello debe ser diseñado y operado conforme a las normativas nacionales vigentes, en particular la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación, que establece criterios de cumplimiento obligatorio para la infraestructura, las instalaciones y la gestión de la calidad. Asimismo, el Requerimiento de Usuario (URS) adquiere un carácter estratégico: en él se detallan las necesidades y condiciones que deberán cumplir tanto el edificio como los equipos e instalaciones, asegurando una funcionalidad adecuada y la posterior habilitación por la autoridad sanitaria. De este modo, la habilitación por ANMAT y la conformidad del laboratorio con las guías aplicables se integran como pilares que sostienen la calidad y legalidad de los productos farmacéuticos puestos en el mercado.

Este trabajo consiste en la elaboración de una guía normativa que sintetiza los requisitos de aplicación obligatoria para el diseño de un laboratorio de control de calidad microbiológico. Para ello, se realiza un análisis del marco normativo aplicable —incluyendo la Disposición ANMAT 4159/2023, la norma IRAM 10.005 y directrices internacionales—, con el fin de garantizar su conformidad con la normativa vigente en Argentina y con los criterios técnicos de diseño y operatividad.

Dado que se trata de un tema de amplia extensión y complejidad, el estudio acota su alcance describiendo puntos fundamentales para el diseño de un laboratorio de control de calidad microbiológico destinado al control de productos no obligatoriamente estériles. En particular, se analizan la zonificación de áreas conforme a las actividades a desarrollar; los requisitos de infraestructura y los acabados apropiados para garantizar condiciones higiénico-sanitarias; el mobiliario y su disposición funcional; las especificaciones para la implementación de cabinas de bioseguridad; la identificación y gestión de los puntos críticos del sistema HVAC; y los criterios para la clasificación de áreas. Asimismo, se

describen los puntos de cumplimiento obligatorio establecidos por la normativa vigente en relación con la señalización del laboratorio, y se destaca la importancia de aplicar la gestión de riesgos para la calidad como herramienta esencial en la prevención de desvíos y en el fortalecimiento del sistema de aseguramiento de la calidad. Estos aspectos se abordan desde una perspectiva técnico-normativa con el fin de guiar la planificación, habilitación y gestión integral de la calidad del laboratorio.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	4
METODOLOGÍA.....	4
ANÁLISIS Y SISTEMATIZACIÓN DE NORMATIVAS.....	6
Importancia del laboratorio de microbiología en la industria farmacéutica.....	6
Requerimiento de usuario para el laboratorio de microbiología.....	8
Requerimientos mínimos para el diseño del laboratorio.....	9
<i>Laboratorio de microbiología.....</i>	9
<i>Superficies y acabados.....</i>	12
<i>Iluminación.....</i>	16
<i>Mobiliario.....</i>	16
<i>Mesadas.....</i>	17
Sistema de tratamiento de aire.....	18
<i>Esclusas.....</i>	23
Clasificación de áreas.....	26
<i>Control de parámetros ambientales de la habitación.....</i>	27
Bioseguridad.....	29
<i>Equipos de seguridad biológica.....</i>	30
<i>Gabinetes de seguridad biológica recomendados.....</i>	31
<i>Señalización óptica.....</i>	34
Gestión de riesgos de la calidad.....	40
<i>Metodología para gestionar un riesgo.....</i>	41
CONCLUSIONES.....	43
REFERENCIAS.....	45

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Ejemplo de distribución correcta de mesada.....	17
<b>Figura 2.</b> Ejemplo de una esclusa de aire en cascada.....	24
<b>Figura 3.</b> Ejemplo de una esclusa de aire en sumidero.....	24
<b>Figura 4.</b> Ejemplo de una esclusa de aire en burbuja.....	25
<b>Figura 5.</b> Ejemplo ilustrativo de la correcta utilización de la esclusa de aire en sumidero y la cascada de presión.....	25
<b>Figura 6.</b> Esquema de una Cabina de Bioseguridad clase I.....	32
<b>Figura 7.</b> Esquema de una Cabina de Bioseguridad clase II.....	33
<b>Figura 8.</b> Ejemplo de aplicación del color amarillo combinado con líneas negras en señal de advertencia.....	37
<b>Figura 9.</b> Señal de prohibición.....	38
<b>Figura 10.</b> Señal de advertencia.....	38
<b>Figura 11.</b> Señal de obligatoriedad.....	39
<b>Figura 12.</b> Señal informativa.....	39

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Renovaciones mínimas según clasificación G.M.P (Good Manufacturing Practice) .....	22
<b>Tabla 2.</b> Clasificación de áreas .....	27
<b>Tabla 3.</b> Características de los tipos de Cabinas de Bioseguridad, según la norma NSF/ANSI 49 .....	34

## INTRODUCCIÓN

En el territorio nacional los productos farmacéuticos sólo pueden comercializarse en industrias autorizadas y habilitadas por la ANMAT, cuyas actividades son inspeccionadas regularmente por este mismo ente. El titular de una autorización de fabricación debe elaborar los medicamentos garantizando que sean adecuados para el uso al que están destinados, y que cumplan con los pilares de seguridad, eficacia y calidad. Cualquier deficiencia puede originar problemas sanitarios, en ocasiones graves para la salud de los pacientes y provocar la inmediata retirada del producto e incluso el cierre del laboratorio fabricante por parte de las autoridades sanitarias. Alcanzar este objetivo de calidad es responsabilidad de la alta dirección y requiere de la participación y del compromiso tanto del personal de distintos departamentos y niveles dentro de la compañía, como de los proveedores y distribuidores. Debe existir un Sistema de Calidad Farmacéutico diseñado de forma lógica y correctamente implementado, que incorpore las Buenas Prácticas de Fabricación y la Gestión de Riesgos para la Calidad con toda la documentación respaldatoria y debe controlarse su eficacia. Las partes que integran el sistema de calidad deben estar adecuadamente dotadas de personal competente, así como de instalaciones, locales y equipos adecuados. El titular de la autorización de fabricación así como las personas autorizadas tienen responsabilidades legales adicionales. (Vila Jato, 2001) (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT], 2023)

El control de calidad es la parte de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) que concierne al muestreo, especificaciones y análisis, así como a los procedimientos de organización, documentación y autorización, que garantizan que todos los controles necesarios y adecuados han sido realmente efectuados, y que no se autorice el uso de materiales ni la expedición de productos para su venta o distribución, sin que su calidad haya sido juzgada como satisfactoria. (ANMAT, 2023).

La ubicación, el diseño y la construcción de un laboratorio farmacéutico deben orientarse a eliminar cualquier aspecto negativo sobre la calidad del producto farmacéutico: reducir al mínimo el riesgo de errores, permitir una limpieza y un mantenimiento adecuados y evitar contaminaciones tanto cruzadas como ambientales. Para ello, los locales y los equipos deben emplazarse,

diseñarse, construirse, adaptarse y mantenerse conforme a las operaciones a realizar, contemplando requisitos especiales cuando se manipulen sustancias particulares, como muestras biológicas, microbiológicas o radiactivas. El laboratorio de microbiología debe organizarse de modo que se minimicen los riesgos de contaminación cruzada y se evite la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos (Vila Jato, 2001; ANMAT, 2023).

Ante la necesidad de realizar un proyecto, ya sea la construcción de un nuevo sector o una nueva planta, la adquisición de equipos, modificaciones de instalaciones, contratación de servicios o incorporación de nuevos procesos, resulta fundamental la elaboración de un Requerimientos de Usuario (URS, por sus siglas en inglés). La URS describe las necesidades que el usuario requiere para el desarrollo del proyecto de forma concisa, no ambigua, concreta y objetiva, e incluye las características operacionales y funcionales obligatorias. También pueden describirse aquellas características deseables o no obligatorias. Debe ser redactada en forma anticipada a los procesos de validación, típicamente antes de que el diseño o sistema haya sido creado. (Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial [SAFYBI], 2022).

Actualmente existen numerosas normativas de cumplimiento obligatorio que regulan el diseño y la construcción de laboratorios farmacéuticos; su alcance es amplio y abarca aspectos que van desde la distribución de los locales y la ventilación hasta la gestión documental, el equipamiento y la seguridad microbiológica. Estar al tanto de todas estas regulaciones y su correcta interpretación resulta complejo para la industria, especialmente para plantas provinciales con recursos y realidades operativas diversas. El presente trabajo propone recopilar y sintetizar ciertos aspectos normativos considerados relevantes para el diseño y la habilitación de un laboratorio de control de calidad microbiológico, con el objetivo de contribuir al requerimiento usuario y facilitar la adecuación técnica del proyecto en el contexto de la empresa.

Se parte del supuesto de que la correcta aplicación de las Buenas Prácticas de Fabricación y de la Gestión de Riesgos para la Calidad, junto con el cumplimiento de la normativa vigente, son condiciones necesarias para minimizar errores, evitar contaminaciones y reducir riesgos sanitarios derivados de deficiencias en el diseño del laboratorio.

Al mismo tiempo se reconoce como limitación del trabajo que el tema elegido, en su conjunto, es amplio y de elevada complejidad técnica, por lo que exige formación especializada en múltiples áreas como farmacia industrial, ingeniería y gestión de calidad. Por lo tanto el alcance está acotado al análisis de algunos de los tantos criterios de cumplimiento obligatorio para el diseño y la habilitación del laboratorio.

Lograr la habilitación de un laboratorio farmacéutico implica cumplir las condiciones establecidas en la Disposición 4159/2023, que regula las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) para Medicamentos de Uso Humano. Esta norma define requisitos obligatorios, aunque no indica de qué manera aplicarlos, por lo que su correcta interpretación puede resultar compleja. Dada esa complejidad, en este trabajo se presenta una guía normativa que sintetiza los requisitos de carácter obligatorio para el diseño de un laboratorio de control de calidad microbiológico de una industria farmacéutica provincial, garantizando su adecuación a la normativa vigente en Argentina y a los criterios técnicos de diseño y operatividad requeridos. Este documento se circunscribe a la presentación y análisis de conceptos de carácter fundamental y a la recopilación de aspectos normativos relevantes para el requerimiento usuario; no pretende sustituir estudios detallados de diseño ni cubrir la totalidad de las variables técnicas implicadas en proyectos completos. En consecuencia, su alcance debe considerarse modesto y orientador, quedando abierta la necesidad de trabajos posteriores más profundos y específicos.

## **OBJETIVOS**

### Objetivo general

Elaborar una guía normativa que sintetice los requisitos de aplicación obligatoria para el diseño de un laboratorio de control de calidad microbiológico de una industria farmacéutica provincial, asegurando su conformidad con la normativa vigente en Argentina y con los criterios técnicos de diseño y operatividad.

### Objetivos Específicos

1. Relevar las normativas vigentes en Argentina exigidas por la ANMAT en el diseño de un laboratorio de microbiología perteneciente a una industria farmacéutica.
2. Identificar los requisitos de infraestructura y establecer los criterios de diseño mínimo del laboratorio en función del cumplimiento regulatorio y la operatividad requerida.
3. Sintetizar los criterios en un formato que sirva de base para el URS.

## METODOLOGÍA

El trabajo se enmarca en un estudio descriptivo, de tipo documental, basado en una revisión bibliográfica sistemática orientada al análisis e interpretación de las normativas vigentes en Argentina en el año 2025, aplicables al diseño de laboratorios farmacéuticos.

La fuente principal de consulta normativa fue la Disposición ANMAT N° 4159 del 2023. Simultáneamente, se analizaron publicaciones de la Sociedad Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI), de la Asociación Argentina de Microbiología (AAM), de la Agencia Nacional de Laboratorios Públicos (ANLAP) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se incorporaron otras disposiciones y normas de aplicación, entre ellas la Disposición ANMAT N° 6967/2022, la ISO 14644 y la ICH Q9, las cuales resultan pertinentes para el diseño, seguridad y operatividad del laboratorio. Estos materiales fueron obtenidos a través de las páginas oficiales de los organismos competentes, donde se encuentran las versiones más actualizadas. Adicionalmente, parte de los documentos fueron facilitados como material de estudio en el marco de los posgrados cursados por la directora a cargo del presente trabajo.

Complementariamente, se utilizó el motor de búsqueda Google Scholar, con el propósito de acceder a trabajos de investigación, artículos científicos y documentos técnicos que contribuyeron a contextualizar y enriquecer el análisis desde una perspectiva actualizada y basada en evidencia, aplicando como criterio de búsqueda la selección de publicaciones correspondientes a los últimos cinco años y el uso de las siguientes palabras claves: *requerimiento de usuario, laboratorio de control de calidad, laboratorio de microbiología, productos no obligatoriamente estériles y sistema de tratamiento de aire.*

Paralelamente, se accedió a la norma IRAM 10.005 a través de la biblioteca de la facultad, dado que se trata de una normativa de acceso pago. Esta vía permitió consultar el documento completo y garantizar la correcta interpretación de los requerimientos de señalización.

## ANÁLISIS Y SISTEMATIZACIÓN DE NORMATIVAS

### Importancia del laboratorio de microbiología en la industria farmacéutica

La presencia de un laboratorio de control de calidad microbiológico en una industria farmacéutica resulta esencial para la gestión integral del riesgo microbiológico asociado a las formas farmacéuticas no obligatoriamente estériles. Estas formas, utilizadas por vía oral, tópica, nasal, vaginal, entre otras, contienen ingredientes que pueden constituir sustratos adecuados para el crecimiento de hongos filamentosos, levaduras y bacterias; además, sólo unas pocas materias primas empleadas en la fabricación son estériles, por lo que la vigilancia analítica se vuelve imprescindible para detectar y cuantificar contaminantes en materias primas, en muestras de proceso y en productos terminados (Asociación Argentina de Microbiología [AAM], 2019; Pharma Times, 2024).

El laboratorio de microbiología cumple una función preventiva y de soporte técnico al monitorear de manera sistemática la carga microbiana y al identificar fuentes de contaminación, entre las que se encuentran materias primas, equipamiento, agua, operadores, aire y material de empaque, lo que permite implementar medidas correctivas y preventivas orientadas a minimizar tanto el tipo como el número de microorganismos presentes. La capacidad de monitoreo ambiental, que incluye por ejemplo el control de aire, superficies, salas blancas y sistemas de agua es condición necesaria para sostener la calidad, la eficacia y la seguridad de los productos a lo largo de todo el proceso productivo (Pharma Times, 2024).

La importancia del control microbiológico en productos no obligatoriamente estériles se acentúa al considerar las categorías de microorganismos reconocidas por las entidades reguladoras, que incluyen patógenos, oportunistas y objetables: los patógenos y/o sus toxinas pueden causar infecciones o enfermedades en el ser humano (por ejemplo, *Salmonella sp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Clostridium spp.*); los microorganismos oportunistas afectan principalmente a pacientes inmunocomprometidos; y los objetables son aquellos capaces de inactivar principios activos o deteriorar el producto, provocando

pérdidas de eficacia o problemas de seguridad. En este marco, el laboratorio de control microbiológico aporta la evidencia analítica necesaria para determinar si un medicamento o cosmético está contaminado, ya sea por la presencia de microorganismos patógenos, oportunistas u objetables, por metabolitos microbianos tóxicos, o por deterioro físico o químico y para fundamentar decisiones de liberación, reprocesado o rechazo de lotes (AAM, 2019).

Además, la vigilancia microbiológica adquiere relevancia sanitaria cuando se considera la variabilidad de la dosis infectiva entre especies y entre individuos, y la mayor vulnerabilidad de determinados grupos etarios, como lactantes, niños y ancianos; en consecuencia, incluso niveles bajos o trazas de contaminación pueden resultar clínicamente significativos en pacientes inmunodeprimidos, pudiendo provocar infecciones graves si no se detectan y corrigen oportunamente. Por ello, el control incorporado por un laboratorio especializado no sólo protege la eficacia terapéutica y la estabilidad del producto, evitando por ejemplo, la producción de metabolitos microbianos que alteren la formulación, sino que también constituye una barrera frente a riesgos de salud pública (Murtaza et.al., 2021; AAM, 2019).

El enfoque operativo del laboratorio debe, en consecuencia, orientarse al cumplimiento de especificaciones microbiológicas y a la implementación de programas de monitoreo ambiental y de productos que permitan detectar tendencias, identificar fuentes de contaminación y proporcionar soporte técnico para medidas correctivas. Estas actividades tienen, además, una función regulatoria: facilitan el cumplimiento de directrices y especificaciones establecidas por farmacopeas y normas de Buenas Prácticas de Fabricación, y proporcionan la evidencia empírica requerida para auditorías y revisiones de calidad. Finalmente, la integración del laboratorio de microbiología en la gestión de calidad de la planta convierte el control microbiológico en un pilar estratégico que protege tanto la salud del usuario como la integridad técnico - comercial del fabricante, evitando fallas terapéuticas, deterioros del producto y consecuencias adversas para la población más susceptible. Por lo tanto es imprescindible mencionar que las pruebas y el monitoreo microbiológicos ayudan a las empresas farmacéuticas a garantizar que sus productos cumplan con los requisitos

regulatorios y los más altos estándares de calidad y seguridad (AAM, 2019; Murtaza et.al; 2021, Pharma Times, 2024).

### **Requerimiento de usuario para el laboratorio de microbiología**

La calidad del producto es un aspecto fundamental en la elaboración de especialidades medicinales, ya que garantiza la seguridad del paciente y la eficacia terapéutica. En Argentina, este principio se encuentra regulado por la Disposición ANMAT 4159/2023, que establece las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) para medicamentos de uso humano. Esta normativa, de cumplimiento obligatorio, sienta las bases para cada etapa del proceso productivo, desde la recepción de materias primas hasta la liberación del producto terminado, en un ámbito caracterizado por su dinamismo y rigurosidad.

Dentro de este complejo esquema, el laboratorio de control de calidad microbiológico es un componente crítico. Su diseño, instalación y operación adecuados son esenciales para la detección temprana de posibles contaminaciones de productos y materiales, y el aseguramiento de un control higiénico robusto en las instalaciones. En una planta elaboradora de especialidades medicinales, la optimización de recursos sin comprometer los estándares de calidad se vuelve un desafío estratégico.

El "Requerimiento de Usuario" (URS por sus siglas en inglés) es la hoja de ruta estratégica para la instalación o adecuación de dicho laboratorio. Su propósito es definir de manera clara y precisa las necesidades y expectativas de la planta para la instalación o adecuación de su laboratorio de microbiología. Este documento servirá como base para el diseño del laboratorio, asegurando que cada aspecto del mismo cumpla no solo con las exigencias operativas intrínsecas a la microbiología farmacéutica, sino también, con las directrices específicas de la Disposición ANMAT 4159/2023. De este modo, se garantiza que el futuro laboratorio de microbiología sea una instalación segura, eficiente y, sobre todo, asegurando la garantía de la calidad y la inocuidad de las especialidades medicinales elaboradas.

## **Requerimientos mínimos para el diseño del laboratorio**

El diseño general de la planta es adaptable al lugar de implantación de la industria, pero ciertas distribuciones resultan más efectivas. Es fundamental que la circulación principal divida los laboratorios de las áreas generales (Asociación Argentina de Microbiología [AAM], 2013).

Los locales deben ubicarse en un entorno que minimice el riesgo de contaminación y deben estar diseñados para asegurar un flujo lógico de materiales y personal. Es primordial mantener los locales con limpieza y desinfección según procedimientos escritos, conservando los registros correspondientes. Las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser adecuadas para no afectar los productos ni el funcionamiento de los equipos. El diseño debe evitar la entrada de insectos u otros animales y limitar el acceso únicamente al personal autorizado, sin permitir el paso por áreas críticas a quienes no trabajen en ellas. Todas las decisiones de diseño deben estar fundamentadas en una evaluación de riesgos para la calidad, con el objetivo primordial de proteger al paciente y asegurar la calidad del producto (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, 2023).

### ***Laboratorio de microbiología***

En el Laboratorio de Control de Calidad Microbiológico, el diseño y la distribución de las áreas son críticos para prevenir la mezcla, la contaminación y la contaminación cruzada, principios fundamentales de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) establecidos en la Disposición ANMAT 4159/2023. El objetivo es asegurar la integridad de las muestras y la validez de los resultados, protegiendo así la calidad del producto farmacéutico y la seguridad del paciente. Por ello, se requiere que las áreas estén diseñadas con suficiente espacio y separación para cada actividad, garantizando flujos lógicos y controlados (ANMAT, 2023).

Dada la naturaleza del producto a elaborar, gotas orales no acuosas, el análisis a realizar es el Control Microbiológico de Productos No Obligatoriamente Estériles. Según la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica ([ANMAT], 2022) este ensayo debe cumplir con los límites de

aceptabilidad especificados en la Disposición 6967 "Preparaciones no acuosas para uso oral", que incluyen:

- Recuento de microorganismos aerobios totales:  $10^3$  ufc/g ó ml
- Recuento combinado de hongos filamentosos y levaduras:  $10^2$  ufc/g ó ml
- Microorganismos específicos (en 1 g o 1 mL): Ausencia de *Escherichia coli*.

Asimismo, la Disposición 6967 (ANMAT,2022) señala que cuando se indica un criterio de aceptación para la calidad microbiológica se debe interpretar de la siguiente manera:

- $10^1$  UFC: Significa que el recuento máximo aceptable es 20
- $10^2$  UFC: Significa que el recuento máximo aceptable es 200
- $10^3$  UFC: Significa que el recuento máximo aceptable es 2000

Se realizó una revisión exhaustiva de diversas fuentes bibliográficas vinculadas al diseño y organización de laboratorios, entre las cuales se destacan el Manual de Microbiología Aplicada a las Industrias Farmacéuticas, Cosméticas y de Productos Médicos de la Asociación Argentina de Microbiología (AAM, 2019), el texto *Actualización en cGMP* de Irma Ercolano (2013), así como material técnico elaborado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y la Agencia Nacional de Laboratorios Públicos (ANLAP). A partir de esta recopilación, se establecieron los lineamientos necesarios para garantizar la ejecución de los análisis de manera eficiente y conforme a la normativa vigente. En consecuencia, se recomienda el diseño de espacios de trabajo diferenciados para las siguientes actividades:

- **Lavado y desinfección de manos/cambio de indumentaria:** Punto de acceso controlado para el personal.
- **Manejo y Preparación de Muestras:** Área dedicada a la recepción, registro y preparación inicial de las muestras. Se podría considerar el uso de dispensadores volumétricos que manejen líquidos de alta viscosidad con precisión.

- **Manipulación de Cepas de Referencia:** Área aislada para la manipulación y preservación de cepas de referencia (cepas de prueba), asegurando su pureza y viabilidad.
- **Preparación y Dispensación de Medios de Cultivo y Materiales:**
  - Zona separada y controlada para la preparación (pesaje, disolución) y esterilización (autoclavado validado) de medios de cultivo, materiales de vidrio y equipo necesario.
  - Debe incluir un área de enfriamiento y almacenamiento temporal de medios estériles.
  - Espacio para realizar el control de calidad de los medios de cultivo (pruebas de promoción de crecimiento y selectividad) según el Capítulo 90 de la Farmacopea Argentina.
- **Espacio para control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles.**
- **Registros:** Espacio para el manejo de la documentación, registros de ensayos, y trazabilidad de los procesos.
- **Espacio destinado al lavado y desinfección del material.**

Las actividades como preparación de medios, de muestras, recuento de microorganismos deben estar segregadas por espacio o al menos por tiempo. Por ejemplo, el manejo del cepario y el control de los productos no obligatoriamente estériles podrían ser realizados en la misma área clasificada aplicando los principios de Análisis de riesgo, programas de limpieza y descontaminación y verificación de la limpieza (ANLAP y ANMAT , 2021). La AAM (2019) sugiere que el área para control de productos no obligatoriamente estériles se realice en área con presión negativa. Aun así, al nivelarse las presiones al abrirse la puerta se podrían correr riesgos. Para limitarlos es conveniente una esclusa vestidor de acceso, que además daría la ventaja de introducir una mejora de calificación higiénica. Sin embargo, con la finalidad de disminuir costos podrá realizarse en ambientes de condición ISO 9, bajo un flujo laminar, que no precisa de un vestidor previo.

El laboratorio debe estar físicamente separado del área de producción y contar con una unidad de tratamiento de aire (UTA) independiente para mantener

las condiciones ambientales requeridas y prevenir la transferencia de contaminantes. Los materiales de construcción deben ser de fácil limpieza y desinfección, con acabados que eviten la acumulación de suciedad y permitan una desinfección efectiva. (ANMAT, 2023).

Se recomienda que el ingreso de personal al Laboratorio de Microbiología sea a través de una esclusa con puertas enclavadas. Esta esclusa permitirá la colocación de ropa exclusiva del sector y, al dotarla de presión positiva, controlará las contaminaciones vía aire hacia las zonas más limpias del laboratorio. De igual manera, se deberán incluir los vestidores con función de esclusa entre cada cambio de condición higiénica o en otras circunstancias como en los casos de protección del entorno. También se deberá tener en cuenta que la implementación de bancos de transferencia en los vestidores y el enclavamiento de las puertas de las fronteras son medidas obligatorias para impedir aperturas simultáneas y controlar el paso de personal y materiales entre diferentes clases de ambientes (AAM, 2019).

La utilización de aisladores debe ser considerada en el diseño como una alternativa que, al operar aislada del medio circundante, ofrece mayor seguridad para el medio ambiente, el operario y el material trabajado. Esto puede reducir la necesidad de esclusas vestidores y *pass throughs* (esclusas para transferencia de materiales), disminuyendo filtraciones y volúmenes de aire acondicionado, y optimizando los costos a largo plazo. Los costos de los aisladores son en muchos casos más convenientes que superficies y volúmenes construidos, más ropas y tiempos empleados en preparación y validación de áreas (AAM, 2019).

### ***Superficies y acabados***

- **Fachada**

Es aconsejable que haya ventanas en la fachada del laboratorio, o equivalentes, que faciliten el ingreso a cada una de las plantas en caso de emergencia, no debiéndose instalar elementos que dificulten el acceso; se deben evitar fachadas totalmente acristaladas, ya que facilitan la propagación del fuego. Por otra parte, se deberá considerar que los locales de Control Clase ISO 7 o 5

deben tener ventanas hacia algún sector para que el personal pueda ser vigilado y asistido en caso de necesidad (Martínez Oller, 2017 ; AAM, 2019)

En cuanto a los materiales de construcción es de suma importancia contemplar su capacidad de resistencia al ruido y a las vibraciones (Martínez Oller, 2017).

- **Terminaciones**

Las superficies interiores (paredes, suelos y techos) deben ser lisas, sin grietas ni juntas abiertas, no desprender partículas y permitir una limpieza fácil y eficaz, así como, cuando sea necesario, su desinfección. Las características de las terminaciones deben prevenir la acumulación de suciedad y facilitar su lavado y mantenimiento. Por esta razón es aconsejable que no existan ángulos rectos entre paramentos, ni entre sí y el cielorraso o el piso. De igual manera las carpinterías y los vidriados, por la misma razón, es preferible que estén enrasados. Estas medidas son bienvenidas en clase ISO 9, aconsejables en ISO 8 y obligatorias en ISO 7 y 5 (ANMAT, 2023; AAM, 2019).

- **Techos**

Los techos deben fabricarse con materiales de elevada resistencia mecánica y estar pintados o recubiertos con acabados que permitan una limpieza sencilla y eficaz, evitando así la acumulación de polvo y sustancias tóxicas. Asimismo, es importante que dichos materiales sean impenetrables a gases, vapores y humos, de modo que se prevenga su migración hacia zonas adyacentes (Martínez Oller, 2017).

- **Ventanas**

Se recomienda que las ventanas sean herméticas y que se utilice un doble acristalamiento, asegurando así el control de las condiciones ambientales (temperatura, humedad, presión) y la minimización de la entrada de contaminantes externos, lo cual es un requisito fundamental de BPF. También es importante tener en cuenta el resplandor de la luz del día a través de las ventanas, así como la ganancia indebida de calor por la incidencia solar (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2023 ; Labsom, s.f.).

Es importante mencionar que durante el diseño de la infraestructura se debe considerar la iluminación natural, para evitar que el resplandor de la luz del día impida leer con comodidad pantallas electrónicas (AAM, 2019).

- **Puertas**

Las B.P.F establecen los siguientes puntos de cumplimiento obligatorio (ANMAT, 2023):

1. La apertura de las puertas debe realizarse hacia el área de mayor presión, de modo que facilite su cierre. Se permiten excepciones en caso de puertas de emergencia o contra incendios, cuyas aperturas deben estar controladas y su uso registrado.
2. Las puertas de las esclusas o pasos no deben abrirse simultáneamente. Es imprescindible contar con un sistema de interbloqueo y/o alarmas visuales o auditivas para prevenir la apertura de más de una puerta simultáneamente o que alguna de ellas permanezca abierta por un período de tiempo prolongado. Para identificar cuáles son las puertas críticas debe llevarse a cabo un análisis de riesgo.
3. Para evitar fugas de aire y mantener el diferencial de presión, las puertas deben estar correctamente instaladas y selladas. Una puerta mal ajustada puede comprometer severamente el diferencial de presión. El diseño de las mismas deberá evitar la existencia de huecos (bocallaves) y picaportes no sanitarios de modo de permitir una limpieza adecuada, así como debe incluir un sistema de enclavamiento de puertas. La ANMAT señala que estos elementos constituyen aspectos de interés en auditorías.

Paralelamente, sobre la base de la búsqueda bibliográfica realizada, se sugiere que las puertas cumplan con la normativa aplicable en materia de construcción (por ejemplo, contra incendios), y que sean lo suficientemente anchas como para que pasen equipos, materiales o desechos con facilidad. Simultáneamente, es aconsejable que cuenten con visores que permitan observar el interior de la sala, facilitando así la supervisión de los trabajadores y contribuyendo a prevenir colisiones (AAM, 2019).

En relación a los materiales y tipos de puerta, se recomienda que los frentes, tanto interiores como exteriores, tengan terminaciones vinílicas, melamínicos, pinturas horneadas, poliuretánicas o epoxi. No se deberán instalar puertas correderas para el acceso a los pasillos, debido a su dificultad de apertura y acumulación de suciedad (Martínez Oller, 2017; AAM, 2019).

- **Paredes y suelo**

Según el Manual de Bioseguridad en el Laboratorio (OMS, 2023) y la disposición 4159 (ANMAT, 2023) es importante considerar los siguientes aspectos en cuanto al diseño y construcción de paredes y suelos:

- Deben ser superficies lisas y continuas, lo cual puede requerir el uso de molduras que permitan lograr acabados curvos, en lugar de esquinas o hendiduras, entre el suelo y las paredes y, cuando sea necesario, entre paredes o entre una pared y el techo.
- Los materiales empleados deben presentar propiedades que faciliten su limpieza, ser impermeables y resistentes a los productos químicos y desinfectantes utilizados en el laboratorio. En este sentido, materiales como el vinilo o el linóleo resultan apropiados para la confección de los suelos.
- En caso de utilizarse baldosas, deben sellarse para evitar que la suciedad y otros contaminantes se acumulen en la lechada y las juntas.
- Las paredes deben ser sólidas y contar con un acabado adecuado de acuerdo a su función. Por ejemplo, puede ser necesario prever protecciones especiales para evitar daños ocasionados por golpes de carros, así como instalar paneles contra salpicaduras detrás de fregaderos y lavamanos.
- Los suelos deben presentar una capacidad de carga suficiente para soportar el mobiliario, el equipo y el personal. Asimismo, deberán ser preferentemente antideslizantes durante el uso normal.

### ***Iluminación***

Es fundamental regular la entrada de luz natural para evitar reflejos que dificulten la lectura en dispositivos electrónicos. A su vez es importante diseñar el laboratorio de manera tal que pueda aprovecharse la luz natural con el fin de ahorrar energía (OMS, 2023).

La iluminación del laboratorio debe estar colocada de tal manera que se eviten las sombras, contraluces, deslumbramiento y reflexiones molestas para los trabajadores, en las pantallas de ordenador y equipamiento. La orientación de las fuentes de luz debe diseñarse de tal modo que los trabajadores no hagan sombra en su propio trabajo. Está demostrado que la iluminación indirecta, además de reducir el coste energético, aumenta la agudeza visual ya que ésta no produce sombras (Martínez Oller, 2017; OMS, 2023).

La iluminación de emergencia debe tener la intensidad suficiente y estar disponible el tiempo suficiente para garantizar no solo una salida segura del laboratorio sino también la contención del trabajo que se esté realizando si la situación lo permite (OMS, 2023).

### ***Mobiliario***

De manera general deben tenerse presentes las siguientes especificaciones en cuanto al mobiliario del laboratorio (OMS, 2023):

- Serán fáciles de limpiar, apropiados (en tamaño y función) y lo bastante robustos como para soportar el uso previsto.
- No tendrán superficies textiles que puedan absorber y retener contaminantes.
- No se deberán utilizar cortinas ni persianas con superficies absorbentes, ya que tienden a acumular polvo y resultan difíciles de limpiar en caso de derrames; tampoco podrán emplearse alfombras, tapetes ni losetas textiles.

Durante el diseño del laboratorio es de suma importancia contemplar la adquisición de muebles con características ergonómicas, ya que proporcionan comodidad durante el trabajo y contribuyen a reducir la probabilidad de incidentes o accidentes. De igual modo deberá tenerse en cuenta el uso de los muebles con

ruedas bloqueables, ya que pueden desplazarse con facilidad, lo que facilitará el acceso para su limpieza y/o descontaminación.

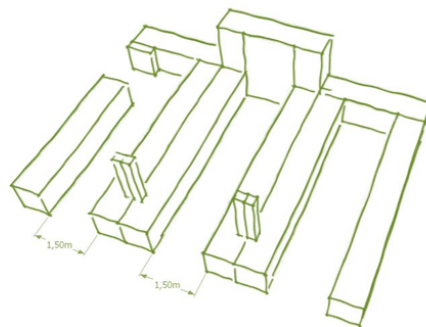
### ***Mesadas***

De acuerdo con la AAM (2019) y la OMS (2023), deberán considerarse los siguientes aspectos durante el diseño, la selección y la adquisición de las mesadas de trabajo:

- Deberán ser impermeables al agua y resistentes al calor, así como a los productos químicos y desinfectantes empleados en el laboratorio, entre ellos ácidos, álcalis y disolventes orgánicos.
- Tendrán bordes curvos siempre que sea posible para facilitar la limpieza.
- Podrán disponerse de diferentes maneras: perimetrales, en forma de penínsulas o en islas. En general el aprovechamiento del espacio es mayor cuando se utiliza una combinación de perimetrales y penínsulas. En términos de comodidad laboral, la forma de península es buena. Mejor aún es la forma de isla. En ambas los analistas no trabajan frente a una pared.

Es importante considerar que las esquinas de los locales con mesadas perimetrales generan zonas de difícil acceso y escasa utilidad, especialmente cuando las mesadas son profundas. Por este motivo, se recomienda evitar la disposición de esquinas encontradas entre mesadas. La solución más eficiente para optimizar el aprovechamiento del mueble inferior, la superficie de trabajo y los estantes superiores consiste en interrumpir una de las mesadas aproximadamente 90 cm antes del punto de encuentro (ver Figura 1).

**Figura 1.** *Ejemplo de distribución correcta de mesadas.*



Fuente: Manual de Microbiología aplicada a las Industrias Farmacéutica, Cosmética y de Productos Médicos (2019).

- Las separaciones entre mesadas enfrentadas deberán ser superiores a 1,50 metros. Cuando una mesada está enfrentada:
  - a. con una pared, se podrá reducir a 1,20 metros.
  - b. con muebles altos, dependerá del tipo de mueble, si es de hojas de abrir, será la suma de la hoja abierta más saliente con 0,90 metros. Ejemplo: hoja abierta de 0,60 m + 0,90 m = pasillo de 1,50 metros. Las separaciones en cabecera son similares, aunque puede reducirse si no hay analistas que trabajan de frente en cabeceras. Medida mínima de paso de 1 persona; 0,90 m, para 2 personas 1,20 metros.
- En relación a la iluminación natural, se recomienda disponer las mesadas perpendiculares a las ventanas, ya que de este modo reciben una mejor iluminación. Por el contrario, las mesadas ubicadas en paralelo al aventanamiento tienden a generar sombras entre las superficies de trabajo y pueden provocar deslumbramiento en el personal.

### **Sistema de tratamiento de aire**

La Disposición 4159 establece dentro de las Buenas Prácticas de Fabricación, que el laboratorio de control de calidad microbiológico deberá contar con una Unidad de Tratamiento de Aire (UTA) independiente. Esta medida resulta fundamental para garantizar el mantenimiento de las condiciones ambientales requeridas y, al mismo tiempo, para prevenir la transferencia de contaminantes entre áreas (ANMAT, 2023).

Heating, Ventilation, Air Conditioning (HVAC) es uno de los términos utilizados para referirse a los sistemas de tratamiento de aire. Son sistemas mecánicos que calientan, enfrían, limpian, secan y humidifican el aire introduciéndolo en el espacio con el objeto de lograr las condiciones ambientales requeridas. Un diseño adecuado del sistema HVAC debe ser establecido en el URS ya que garantiza condiciones de trabajo confortables y seguras para los operarios y protección para el medio ambiente. El diseño de un sistema HVAC se relaciona estrechamente con la estructura y acabado de los edificios y ambos impactan en la funcionalidad de la instalación: materiales utilizados en la construcción de las áreas, ubicación de las esclusas, pasajes, puertas y áreas no

productivas pueden afectar la presión de las áreas. En vista de estos aspectos críticos el diseño de un sistema HVAC debe llevarse a cabo en forma conjunta con la etapa de diseño de la planta farmacéutica. (ANMAT y ANLAP, 2021; Sociedad Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial [SAFYBI], 2021).

En los laboratorios de control de calidad de productos no obligatoriamente estériles, como lo son las gotas orales de Cannabis elaboradas por Misiopharma, la implementación de un sistema de tratamiento de aire resulta esencial para mantener un ambiente controlado y garantizar la reproducibilidad de los ensayos. El control de la calidad del aire suministrado al laboratorio se obtiene mediante sistemas de filtración, cuya eficiencia de retención define el nivel de pureza alcanzado en el ambiente. Además, el sistema HVAC cumple otras funciones, ellas son: control de la temperatura, de la humedad relativa, renovación del aire (Airtecnicos, 2021; AAM, 2019).

La protección de los productos, del personal y del medio ambiente son tres objetivos principales que deberán ser considerados para el correcto diseño del sistema HVAC. Es de carácter obligatorio realizar un análisis de riesgo para determinar los componentes de diseño, en donde es importante considerar los siguientes puntos:

- **Independencia del sistema de aire respecto a cualquier otro de la planta** (AAM, 2019).
- **Presión adecuada para cada zona del laboratorio**

Se denomina presión positiva si el caudal de aire filtrado que ingresa al área es mayor que el caudal de aire de retorno o de extracción; en contraste se hace referencia a presión negativa cuando el caudal de aire filtrado que ingresa al área es menor que el caudal de aire de retorno o de extracción. En este contexto, el término “aire extraído” hace referencia al aire que es removido de un espacio controlado, ya sea mediante su retorno hacia la unidad manejadora de aire (UMA) o mediante su extracción hacia la atmósfera (ANMAT y ANLAP, 2021; ANMAT, 2023).

Internamente los cuartos más limpios del punto de vista de partículas y contaminación microbiana deben disponer de diferenciales de presión positiva con respecto a áreas menos limpias. Mantener una presión positiva en el espacio aéreo, en relación con los espacios de clasificación de limpieza más sucios, es esencial para limitar el ingreso de contaminantes externos. Se utilizará presión negativa cuando el objetivo sea evitar que el producto manipulado en la sala pueda contaminar zonas anexas o el ambiente exterior (Tapia Sanchez, 2020; ANMAT y ANLAP, 2021; ANMAT, 2023).

- **Existencia de diferenciales de presión para separar áreas con diferentes niveles de limpieza**

El diferencial de presión entre un área limpia hacia otra adyacente menos limpia se genera por el balance entre la cantidad del aire inyectado y del aire extraído, dando como resultado un gradiente de presión. Es preciso tener presente que el propósito del diferencial de presión es enfatizar la separación entre áreas de diferentes niveles de limpieza y proveer contención para la prevención de la contaminación. Por lo tanto, donde no existen diferencias en los niveles de limpieza y no existe un potencial riesgo de contaminación un diferencial de presión igual a 0 (cero) puede ser aplicado (ANMAT, 2023; ANMAT Y ANLAP, 2021).

Por otra parte, es importante conseguir una presión suficiente para mantener los diferenciales requeridos, los cuales no deben tener la posibilidad de superponerse en algún momento, en dicho caso se anularían. El diferencial de presión debe ser de magnitud suficiente para asegurar la contención y la prevención de un flujo reverso, pero no tan alto para crear problemas de turbulencia. Además, se debe considerar que un diferencial de presión espacial elevado tiene un costo de energía más alto y es difícil de controlar. Asimismo, requerirá más fuerza para abrir y cerrar puertas (Tapia Sanchez, 2020; ANMAT y ANLAP, 2021; AAM, 2019).

Por todo lo mencionado anteriormente, el diseño del sistema HVAC deberá contemplar la pérdida de aire que normalmente ocurre a través de puertas correctamente instaladas (ANMAT, 2023).

- **Valores del diferencial de presión**

El diferencial de presión entre áreas adyacentes debe ser considerado en un análisis de riesgo como parámetro o punto crítico de control. Para lograr el objetivo de contención se debe establecer un diferencial de presión entre zonas adyacentes de 15 pascales (Pa). Diferenciales de presión entre 5 a 20 Pa pueden ser aceptados, aunque debe garantizarse que con la diferencia de presión demasiado baja con tolerancias en los extremos opuestos, no se pueda producir una inversión de flujo. Por ejemplo, para un área con tolerancia de presión especificada de  $\pm 3$  Pa, debe evaluarse las tolerancias especificadas para las áreas adyacentes que operan a mayor o menor presión, de manera que los límites inferiores o superiores no se superpongan. Es importante seleccionar presiones y tolerancias tal que no pueda generarse un flujo reverso o quedar anulada la direccionalidad del flujo de aire. Además, es importante especificar si los límites de tolerancia están establecidos para la presión absoluta del área o para diferencial de presión entre áreas (ANMAT, 2023).

- **Renovaciones de aire**

Los cambios de aire o renovaciones deben estar basados en un análisis de riesgo considerando varios parámetros críticos teniendo como criterio primario el grado o clase requerida del área. Los cambios de aire varían normalmente entre 6 a 20 renovaciones/hora (ANMAT, 2023) . La Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE, *International Society for Pharmaceutical Engineering*, por sus siglas en inglés) recomienda un número mínimo de renovaciones que, según datos empíricos obtenidos en estudios en varias instalaciones, permiten mantener el nivel de partículas máximo. Siguiendo estas recomendaciones, y añadiendo un factor de seguridad, se aconseja emplear el siguiente número de renovaciones mínimas:

**Tabla 1.** Renovaciones mínimas según clasificación G.M.P (Good Manufacturing Practice).

CLASE	RENOVACIONES
Clase B	60 renovaciones/h
Clase C	35 renovaciones/h
Clase D	20 renovaciones/h

*Nota:* Datos tomados de la Guía de Diseño de Laboratorio ASHRAE (2015).

- **Carga térmica**

A los efectos de disponer de temperatura de confort y prevenir contaminación microbiana se debe tener en cuenta la carga térmica. Para ello se deberán considerar varios factores como ser el número de personas que trabajan por turno, la cantidad de motores pertenecientes a los equipos y la incidencia de la radiación solar en las paredes exteriores, cuando aplique (Tapia Sanchez, 2020).

Por otra parte, es necesario recordar que las estufas presentes habitualmente en los laboratorios solo aumentan la temperatura y no la bajan. Por ejemplo, una estufa con rango de operación 30-35°C debe estar ubicada en un recinto cuya temperatura no supere los 25 °C las 24 horas del día (AAM, 2019).

- **Determinar si se requiere renovación 100% del aire o con retorno. En este último caso deberá probarse que no se genera contaminación cruzada**

Para las áreas destinadas a autoclaves (tanto de esterilización como de descontaminación) se recomienda aire 100 % sin renovación, con el fin de contener y evitar la extensión de los malos olores generados hacia otros sectores. Por lógica se sabe que al retornar cierta cantidad de aire se logra

un ahorro bastante considerable de energía (Tapia Sanchez, 2020; AAM, 2019). Teniendo en cuenta lo expuesto por la Universidad de Standford (s.f) se propone como solución aplicable y equilibrada que las salas de autoclave dispongan, al menos, de 10 renovaciones de aire por hora.

- **Lugar de instalación**

Deberán instalarse de manera estratégica, procurando proximidad hacia las áreas a las que brindan servicio, a fin de optimizar la eficiencia del sistema. Además, deben ser de fácil limpieza, sin presentar aislaciones expuestas a las corrientes de aire, y contar con accesos adecuados que faciliten las tareas de mantenimiento, monitoreo y limpieza (SAFYBI, 2021).

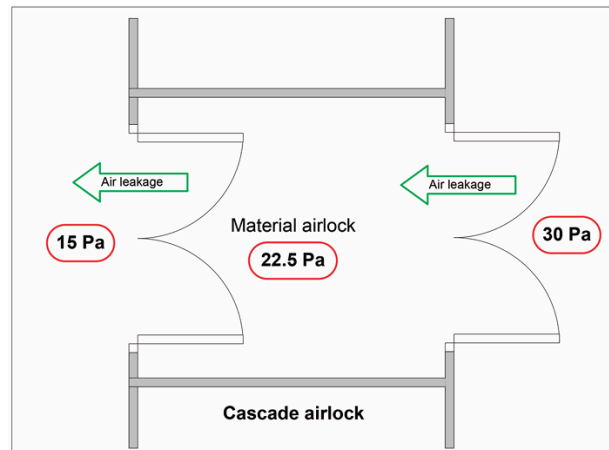
### ***Esclusas***

Con el fin de controlar la circulación de aire entre dos o más salas clasificadas de distinto nivel de limpieza, se deben incluir esclusas. Estos son espacios cerrados con dos o más puertas y están diseñadas para el uso de personas, de materiales (*pass throughs*) y/o equipamiento (ANMAT, 2023).

Mantener los valores de presiones cuando se abre la puerta de separación entre dos zonas es bastante complejo; por lo que es necesario diseñar esclusas que puedan presurizarse previamente y que atenúen los cambios bruscos que de no ser así podrían producirse (ANMAT y ANLAP, 2021). Las esclusas pueden estar diseñadas con diferentes regímenes de diferencial de presión por lo que actúan como áreas de cascada de presión, sumidero o tapón/burbuja. Según el Informe Técnico N° 1019 de la OMS (2023):

- a. **Esclusa de aire en cascada:** mayor presión en un lado de la esclusa de aire y menor presión en el otro.

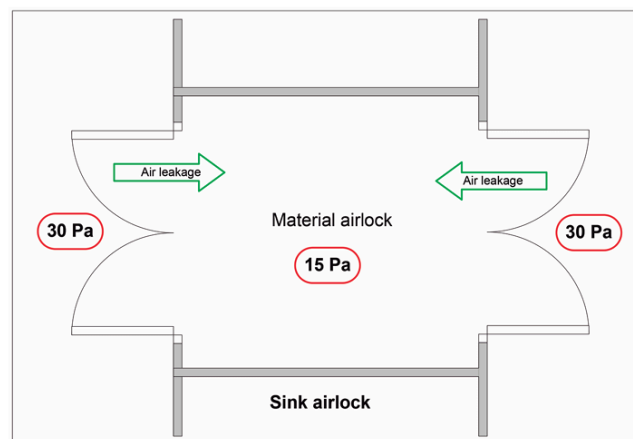
**Figura 2.** Ejemplo de una esclusa de aire en cascada.



*Nota:* En la mayoría de los casos, la presión interna de la esclusa de aire no es crítica; la diferencia de presión entre los dos lados exteriores es el criterio importante. Fuente: OMS (2019).

- b. **Esclusa de aire de sumidero:** menor presión dentro de la esclusa y mayor presión en ambos lados adyacentes.

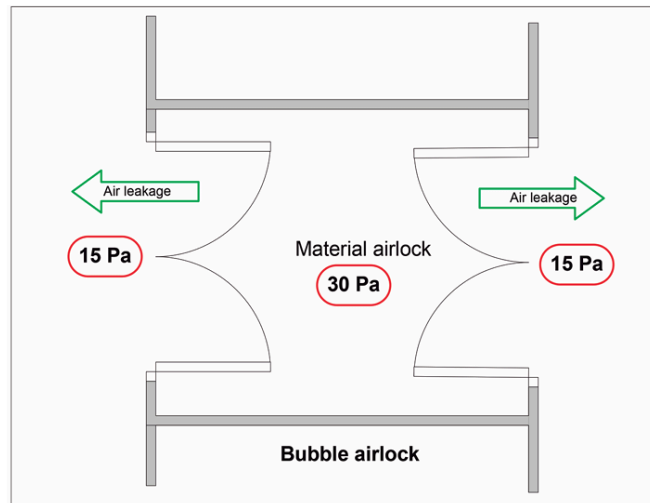
**Figura 3.** Ejemplo de una esclusa de aire en sumidero.



Fuente: OMS (2019).

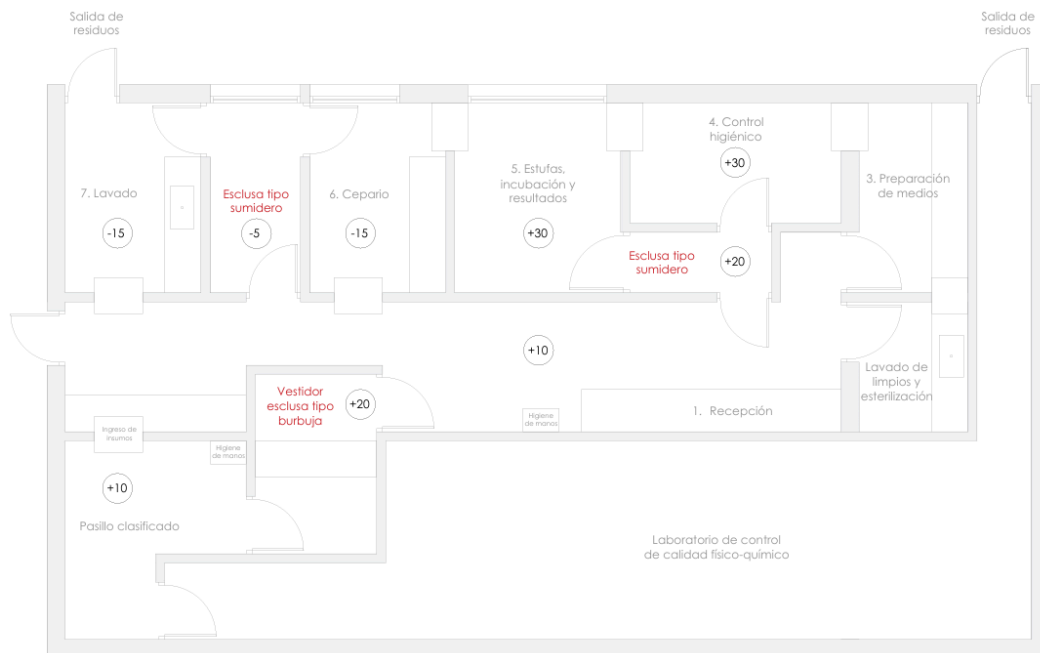
- c. **Esclusa de aire de tapón o burbuja:** mayor presión dentro de la esclusa y menor presión en ambos lados adyacentes.

**Figura 4.** Ejemplo de una esclusa de aire en burbuja.



Fuente: OMS (2019)

**Figura 5.** Ejemplo ilustrativo de la correcta utilización de la esclusa de aire en sumidero y la cascada de presión.



*Nota:* el plano corresponde al laboratorio de control de calidad microbiológico perteneciente a Misiopharma.

## Clasificación de áreas

La selección del grado de limpieza de las áreas debe fundamentarse en un análisis de riesgos, y, de igual modo, la determinación de su clase o categoría debe efectuarse en las siguientes condiciones:

1. Antes de la instalación de los equipos (*as built*)
2. En reposo
3. En operación

La expresión “en reposo” hace referencia a la condición donde la instalación está completa, el equipamiento de producción ha sido instalado y está operando, pero no está presente el personal. Por otra parte, “en operación” es la condición donde la instalación está funcionando en el modo operativo definido y el número de personal especificado está presente (ANMAT, 2023).

Existen diversas normativas internacionales que establecen criterios para la clasificación de áreas limpias y ambientes controlados, fundamentales en la industria farmacéutica. Entre las más reconocidas se encuentran la serie ISO 14644, que define la clasificación de salas limpias según concentración de partículas en suspensión; las Buenas Prácticas de Manufactura Europea, conocidas por EU GMP por sus siglas en inglés (*European Union Good Manufacturing Practice*), que organiza las áreas en grados A, B, C y D; y el informe técnico N° 961 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que adopta un esquema similar al europeo. A nivel regional, documentos como la Farmacopea Argentina (FA 7) y disposiciones de la ANMAT remiten a estos estándares internacionales como referencia técnica. En este sentido, la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación, disposición 4159/2023, se apoya en la normativa ISO 14644 como base para la clasificación y control de áreas limpias.

La disposición 4159 (ANMAT, 2023) determina que el grado de limpieza de las áreas destinadas a productos no estériles, como lo es el laboratorio de microbiología de Misiopharma, debe cumplir como mínimo Clase o Grado D (ISO 8, según ISO 14644-1) en reposo, para partículas no viables de 0.5  $\mu\text{m}$  y 5  $\mu\text{m}$ . Es de suma importancia destacar que la última etapa del vestuario debe ser del mismo grado que el área a la que se accede.

**Tabla 2.** Clasificación de áreas.

Grado	Clase	Límites máximos recomendados para partículas $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Límites máximos recomendados para partículas $\geq 5.0 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
		En operación	En reposo	En operación	En reposo
A	ISO 5/5	3.520	3.520	29	(29)
B	ISO 5/7	352.000	3.520	2.900	29
C	ISO 7/8	3.520.000	352.000	29.000	2.900
D	ISO 8	Establecer basado en análisis de tendencias y riesgos	3.520.000	Establecer basado en análisis de tendencias y riesgos.	29.00

*Nota:* La imagen muestra los límites máximos recomendados para la concentración de partículas en salas limpias de los grados A, B, C y D, según la norma ISO 14644-1. Fuente: ANMAT (2021).

Una vez definidos el grado de las áreas y las condiciones ambientales, corresponde llevar a cabo la calificación pertinente, asegurando el cumplimiento del muestreo y de los límites de partículas establecidos por la norma ISO 14644.

### ***Control de parámetros ambientales de la habitación***

Los laboratorios requieren un control preciso de los niveles de temperatura y humedad en habitaciones individuales, así como de las diferencias de presión entre espacios contiguos (American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers [ASHRAE], 2015).

**Presión diferencial:** En cada área debe exhibirse la presión establecida junto con sus límites de alerta y de acción, a fin de garantizar el correcto funcionamiento del sistema de aire. Para medir los diferenciales de presión entre áreas, o bien las presiones propias de cada una de ellas, deben instalarse manómetros calibrados en el pasillo de circulación central. Los valores obtenidos deben registrarse en cada

operación realizada y verificarse conforme a una frecuencia programada, como parte del mantenimiento preventivo de las áreas. Asimismo, la verificación del cero de los instrumentos debe llevarse a cabo con la periodicidad definida, asegurando que la puesta a cero se encuentre protegida para evitar manipulaciones no autorizadas (ANMAT, 2023).

**Temperatura:** La ubicación del sensor de temperatura constituye un factor determinante para lograr un control térmico preciso en los laboratorios. Para obtener mediciones representativas, el sensor debe instalarse en un punto que refleje de manera confiable la temperatura real del espacio. Por ello es de suma importancia tener en cuenta que en este tipo de entornos las diferencias de presión entre áreas, así como la posibilidad de que existan requerimientos térmicos diferentes en espacios adyacentes, pueden dificultar la obtención de lecturas confiables. Un caso ilustrativo se presenta cuando el sensor se coloca en proximidad a la puerta de un laboratorio con presión negativa. En dichas condiciones, el aire del pasillo fluirá continuamente hacia la habitación cerca del sensor de temperatura lo que puede inducir a que el dispositivo registre la temperatura del pasillo en lugar de la correspondiente al laboratorio. Este fenómeno adquiere mayor relevancia a medida que aumenta la diferencia térmica entre el pasillo y el ambiente interno, comprometiendo la exactitud del control ambiental (ASHRAE, 2015).

**Humedad:** El control de la humedad relativa es más complejo, pues existen diferentes factores internos y externos que lo complican, por ejemplo, el simple hecho de que en el exterior esté lloviendo modifica considerablemente las condiciones interiores si es que el aire de renovación proveniente del exterior es significativo. El dispositivo de control debe estar incluido en la unidad de tratamiento de aire ya que colocar dichos dispositivos en el área de trabajo no es aceptable porque puede ser una fuente de contaminación o contaminación cruzada, a menos que se demuestre lo contrario mediante un adecuado análisis de riesgo (ASHRAE, 2015; ANMAT 2023):

## **Bioseguridad**

La OMS define la bioseguridad como el conjunto de normas, principios, tecnologías y procedimientos de contención destinados a minimizar el riesgo biológico al que están expuestos los operadores en el desempeño de sus funciones y el medio ambiente, impidiendo la exposición no intencional a agentes biológicos y evitando su liberación al entorno. Involucra técnicas de laboratorio, equipos de seguridad y diseño de las instalaciones (OMS, 2023; IRAM, 2020).

Es evidente que la actividad de un laboratorio de Microbiología origina riesgos de distinto tipo, especialmente biológicos, asociados a la manipulación de microorganismos. Sin embargo, el personal también puede estar expuesto a riesgos físicos y químicos, derivados de los procedimientos, la instrumentación, las condiciones de trabajo y los materiales empleados. Los principales factores de riesgo físico a los que se ve sometido el trabajador del laboratorio de Microbiología son: ruido, iluminación, temperaturas extremas (frío, calor), y electricidad. También se incluyen los peligros derivados de la utilización de instrumental (mecánicos o de otro tipo), que cada vez tienen más protagonismo en los laboratorios. En cuanto a los riesgos químicos, cualquier manipulación de productos de esta naturaleza implica peligros potenciales para la salud y/o el medio ambiente, en función de sus propiedades intrínsecas. Cuando dichas sustancias resultan nocivas para la salud humana, se clasifican como de riesgo tóxico. Sus efectos pueden manifestarse de manera transitoria o permanente, con carácter agudo, a mediano plazo o de forma crónica (Rojo Molinero et. al., 2015)

El Manual de Microbiología aplicado a las Industrias Farmacéuticas, Cosméticas y de de productos médicos resalta que, en relación a las infecciones adquiridas en el laboratorio, aproximadamente un 30% carece de un medio de transmisión identificado. En las situaciones que se logra definir la causa, la mayoría se atribuye a alguna forma de contacto directo, como inoculación o ingestión. Resulta más complejo determinar el origen de aquellas infecciones vinculadas a la generación de aerosoles patógenos durante procedimientos como el pipeteo, el transvasado, la centrifugación o la manipulación de cultivos. El reconocimiento del peligro de las enfermedades e infecciones adquiridas en el laboratorio ha llevado a la necesidad de desarrollar métodos, procedimientos y

equipos para llevar a un mínimo la exposición del operador a agentes infecciosos conocidos o potencialmente peligrosos (AAM, 2019).

### ***Equipos de seguridad biológica***

Los equipos de seguridad biológica son necesarios en un laboratorio de microbiología ya sea para la protección del operador y del ambiente, o también para preservar al producto o cultivo del contaminante ambiental, manteniéndose entonces un doble compromiso. La selección de equipos por sus clases I, II y III se hace en función del riesgo basándose en la monografía de National Institute of Health (NIH) y Center for Disease Control (CDC) con agentes de riesgos con niveles 1, 2, 3, y 4, siendo el nivel 1 de mínimo riesgo y el de 4 de máximo riesgo (AAM, 2019):

- Nivel de riesgo 1: Agentes biológicos de los que no se conoce como causantes de enfermedades en adultos sanos. No se requiere generalmente equipos de seguridad biológica.
- Nivel de riesgo 2: Agentes asociados con enfermedades humanas. Peligrosas por: autoinoculación, ingestión, mucosas. Prácticas: Uso de equipos de seguridad biológica clase I o clase II.
- Nivel de riesgo 3: Agentes biológicos locales o exóticos con posibilidad de contaminar por transmisión por aerosoles enfermedades que pueden tener consecuencias graves.
- Nivel de riesgo 4: Agentes extremadamente peligrosos y/o exóticos, infecciones que pueden transmitirse por aerosoles. En la práctica se utilizan únicamente equipos de seguridad Clase III (cajas de guantes) con cuidados extremos con el personal, incluyendo a veces ropas con escafandras con presión positiva. Se requiere esterilización de todos los residuos por autoclave o incineración y cambios de ropas esterilizadas.

Considerando que en el laboratorio se manipularán cepas de *Escherichia Coli* (microorganismo patógeno) se establece el nivel de riesgo 2 y por lo tanto se deberán incluir equipos de clase I o clase II.

A diferencia de las áreas limpias utilizadas para llenado aséptico, que se encuentran en zonas con inyección de aire por filtro HEPA y presión positiva para

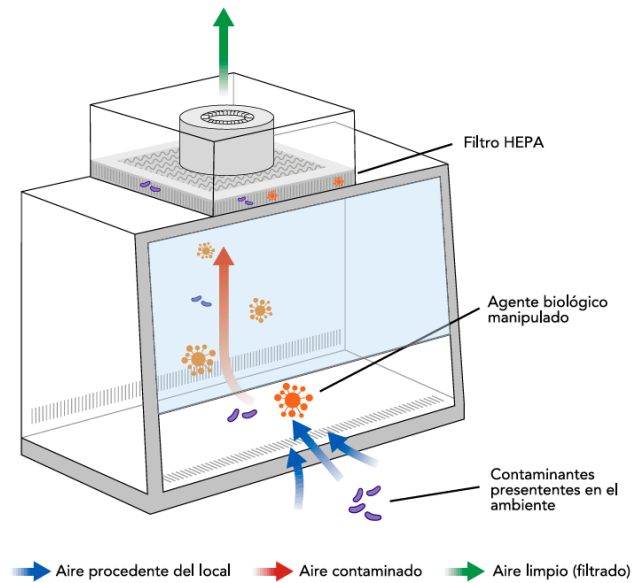
evitar la posibilidad de entrada de contaminantes; donde se trabaje con patógenos el área deberá tener presión negativa. La idea fundamental es que, en toda operación, sea de manipuleo, transvasado, agitación, centrifugación o pipeteo, habrá generación de aerosoles. Cuando se trate de patógenos, deberá evitarse la posibilidad de su salida al exterior por el riesgo que ello implica. Para ello el gabinete de seguridad biológica (barrera primaria) deberá ser instalado en el ambiente del laboratorio (barrera secundaria). Dichos ambientes deberán tener una extracción de aire a través de filtros HEPA, tal que produzca presión negativa en el ambiente. Se evitará el escape al exterior de aerosoles en caso de algunas aperturas, accidentes o pérdidas.

### ***Gabinetes de seguridad biológica recomendados***

- a) **GABINETES DE SEGURIDAD CLASE I:** son básicamente campanas de extracción de acero inoxidable que usan un caudal de aire que se dirige del ambiente hacia la mesa de trabajo y de allí a un extractor con filtro HEPA, de manera de evitar la salida de aerosoles al ambiente del laboratorio. La protección del personal se hace posible por el movimiento constante de aire desde el operador hacia el gabinete (AAM, 2019).

La mayor desventaja del gabinete Clase I es que los materiales en experimentación son expuestos a los contaminantes ambientales que entran al gabinete con el aire ambiente. Más aún, el hecho de que el régimen de desplazamiento del aire sea turbulento, hace posible la contaminación cruzada dentro del gabinete. Los gabinetes Clase I son de seguridad parcial para trabajos con agentes de riesgo bajo o moderado, donde hay una necesidad de aislación para el ambiente y el operador, pero no para el producto (AAM, 2019).

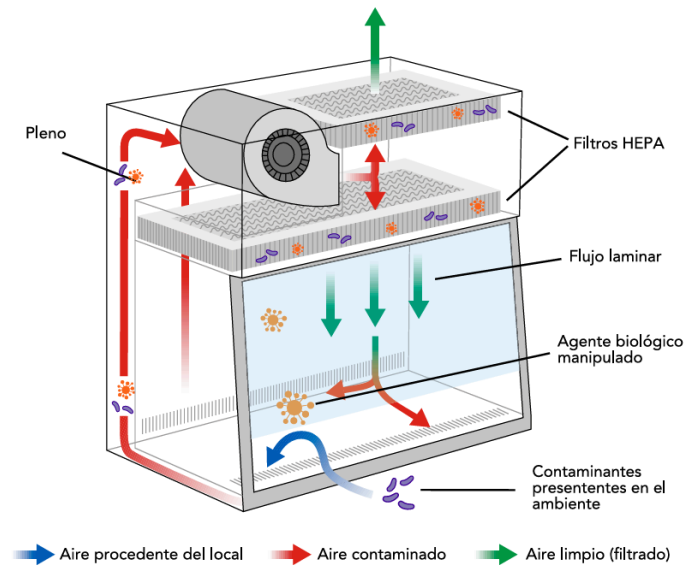
**Figura 6.** Esquema de una Cabina de Bioseguridad clase I.



Fuente: Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo [INSST], (2024)

- b) **GABINETES DE SEGURIDAD CLASE II:** este tipo de cabinas protege al personal, al ambiente y, al mismo tiempo, a los materiales manipulados en su interior. Están dotadas de una abertura frontal por donde entra el flujo de aire externo. Una de sus características principales es que la zona de trabajo es recorrida por un flujo descendente de aire filtrado estéril a una velocidad uniforme (flujo laminar vertical) que contribuye a la protección del producto con el que se está trabajando frente a la contaminación externa y la contaminación cruzada (Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo [INSST], 2024).

**Figura 7.** Esquema de una Cabina de Bioseguridad clase II.



Fuente: Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo [INSST], (2024).

Si bien todos los equipos Clase II tienen en común la succión por una reja perforada que induce una cortina de aire, impidiendo la entrada o salida de aerosoles por la abertura frontal del equipo, las sucesivas modificaciones en el diseño de estos gabinetes dieron lugar a distintas variantes. Las grandes diferencias entre estos equipos consisten en el porcentaje de aire recirculado y el aire de extracción. Asimismo, es de suma importancia que el usuario pueda seleccionar adecuadamente el gabinete, y especificar lo que corresponda para su compra o licitación. De allí la importancia del conocimiento de las distintas alternativas. Por ejemplo, limitarse a pedir “gabinetes de flujo laminar vertical” sin realizar otras especificaciones puede desembocar en la compra de equipos inapropiados que no protegen ni al operador ni al entorno; en esos casos el flujo de aire puede dispersar aerosoles patógenos hacia el exterior (AAM, 2019).

A continuación se presenta una clasificación de los gabinetes de bioseguridad clase II según la Norma número 49-2022 “Cabinas de bioseguridad: diseño, construcción, desempeño y certificación en campo”, desarrollada por la National Sanitation Foundation y acreditada como estándar por el American National Standards Institute (Norma NSF/ANSI 49). Se debe considerar que los

equipos tipo A pueden estar conectados al exterior del edificio o tener la extracción al ambiente del laboratorio. En cambio, todos los equipos tipo B tienen extracción al exterior del edificio (INSST, 2024; AAM, 2019).

**Tabla 3.** *Características de los tipos de Cabinas de Bioseguridad, según la norma NSF/ANSI 49.*

CSB Clase II	Velocidad media del aire en la entrada	Flujo de aire	
		Recirculado	Evacuado
Tipo A1	$\geq 0,38$ m/s	70 %	30%
Tipo A2	$\geq 0,51$ m/s	70 %	30%
Tipo B1	$\geq 0,51$ m/s	< 50 %	> 50%
Tipo B2	$\geq 0,51$ m/s	Evacuación del aire al 100%	
Tipo C1	$\geq 0,51$ m/s	< 50 %	> 50%

Fuente: Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo [INSST], (2024).

### ***Señalización óptica***

La señalización constituye una herramienta fundamental para la gestión de la seguridad en la industria. Su función es transmitir mensajes de manera rápida y comprensible con el objetivo de prevenir incidentes y resguardar tanto a los operadores como a los recursos de la empresa. A pesar de ello, no elimina los riesgos por sí sola, por lo que debe entenderse como un complemento de las medidas concretas de prevención y control que actúan sobre las causas (Superintendencia de Riesgos del Trabajo, 2019).

. Las señales ópticas son aquellas que resultan de la combinación de una forma geométrica, un color y un símbolo o pictograma, atribuyéndoseles un sentido determinado. Cada color y forma posee un significado propio a fin de que las distintas personas puedan identificarlas. La Superintendencia de Riesgos del

Trabajo de la Nación Argentina (2019) establece en la Guía Técnica de Prevención Número 05 las condiciones mínimas que deben cumplir, ellos son:

1. Captar la atención de forma inmediata.
2. Comunicar el mensaje de manera clara, concisa e inequívoca.
3. Ser fácilmente comprensible, incluso para quien la vea por primera vez o no sepa leer.
4. Indicar con precisión la conducta a seguir y permitir una posibilidad real de cumplimiento.
5. Contar con dimensiones, contraste y ubicación adecuados al recinto para asegurar su visibilidad y legibilidad

Para complementar lo expuesto con anterioridad, es preciso destacar que la eficacia de la señalización no depende únicamente del diseño aislado de cada rótulo, sino de la existencia de criterios técnicos uniformes que garanticen la comprensión universal; en la República Argentina esta armonización normativa está a cargo del Instituto Argentino de Normalización y Certificación (IRAM), que mediante la norma IRAM 10.005 establece criterios sobre colores de seguridad, formas, dimensiones y especificaciones gráficas de la señalética, con el fin de minimizar la ambigüedad y favorecer la interpretación inmediata por parte de cualquier usuario, independientemente de su idioma o experiencia previa. A continuación se presentan, como marco de referencia para el diseño e implementación de la señalética, las directrices de la norma IRAM 10.005 ; estas pautas servirán para orientar las especificaciones técnicas que deben respetarse a fin de asegurar visibilidad, legibilidad e interpretación inequívoca en los espacios de trabajo.

**Aplicación de los colores:** La aplicación de los colores deberá efectuarse directamente sobre las áreas del edificio, como ser escalones o sendas seguras, o bien sobre los objetos como componentes de maquinarias, equipos o dispositivos, con el fin de garantizar su visibilidad y asignarles un significado específico en materia de seguridad. Deberá tenerse en cuenta lo indicado en los apartados siguientes (Instituto Argentino de Normalización y Certificación [IRAM], 1982;1984):

- a. **Color rojo:** denota detención, parada o prohibición e identifica además los elementos contra incendio y su ubicación. Por lo tanto entre sus aplicaciones destacan:
- Las señales de detención y prohibición.
  - Los dispositivos de parada de emergencia como ser: botones de alarma; Botones, palancas o pulsadores de emergencia; Botones o palancas que accionen sistema de seguridad contra incendio (rociadores, inyección de gas extintor, etc.).
  - La señalización de la ubicación de equipos contra incendios, por ejemplo: matafuegos, baldes o recipientes para arena o polvo extintor, nichos, hidrantes o soportes de mangas, cajas de frazadas.
- b. **Color amarillo:** significa precavución o advertencia, por lo que resulta útil para indicar riesgos o la presencia de desniveles, pasos bajos u obstáculos. Para advertir sobre estas situaciones, el color amarillo puede utilizarse solo o combinado con bandas negras de igual ancho, inclinadas 45° respecto a la horizontal (ver figura N° 8), aplicándose específicamente como señalización en los siguientes casos:
- Partes de máquinas que puedan golpear, cortar, electrocutar o dañar de cualquier otro modo; además deberá usarse para enfatizar dichos riesgos en caso de quitarse las protecciones o tapas y también para indicar los límites de carrera de partes móviles.
  - Interior o bordes de puertas o tapas que deben permanecer habitualmente cerradas, por ejemplo: tapas de cajas de llaves, fusibles o conexiones eléctricas.
  - Desniveles que puedan originar caídas
  - Barreras o vallas, barandas, pilares, postes, partes salientes de instalaciones o artefactos que se prolonguen dentro de las áreas de pasajes normales y que puedan ser chocados o golpeados.

**Figura 8.** *Ejemplo de aplicación del color amarillo combinado con líneas negras en señal de advertencia.*



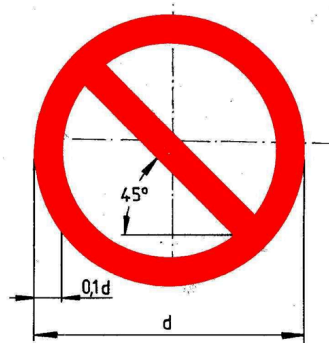
Fuente: Norma IRAM 10.005 (1984).

- c. **Color verde:** denota condición segura. Se deberá utilizar en elementos de seguridad general, excepto incendio, por ejemplo en: puertas o salidas de emergencia, duchas de seguridad, lavaojos, puertas de acceso a salas de primeros auxilios, botiquines, armarios con elementos de seguridad o de protección personal. También se utilizará como indicación de rutas de escape.
  
- d. **Color azul:** representa obligatoriedad. Se aplicará para señalar la obligación de utilizar equipos de protección personal y para advertir sobre partes de artefactos cuya remoción o accionamiento requiera proceder con precaución, tales como tapas de tableros eléctricos.

**Color y forma geométrica de las señales de seguridad:** A continuación se presenta lo establecido en la norma IRAM 10.005, parte 1 y 2 (1982, 1984):

- a. **Señales de prohibición:** deberán presentar la forma indicada en la figura 1. Es obligatorio que el fondo sea de color blanco y tanto la corona circular como la barra transversal sean de color rojo. Asimismo el símbolo de seguridad debe situarse en el centro, en color negro, sin superponerse a la barra transversal. El color rojo debe cubrir, como mínimo, el 35 % del área de la señal.

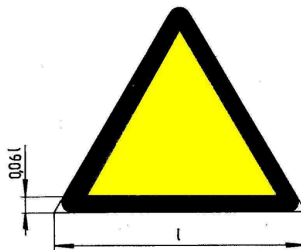
**Figura 9.** *Señal de prohibición.*



Fuente: Norma IRAM 10.005 (1982).

- b. **Señales de advertencia:** la configuración deberá ajustarse a lo indicado en la figura 2. El fondo presentará color amarillo, la banda triangular exhibirá color negro y el símbolo de seguridad, igualmente negro, se dispondrá en el centro. Del mismo modo, el color amarillo cubrirá, como mínimo, el 50 % de la superficie total de la señal, conforme a los criterios de señalética técnica establecido.

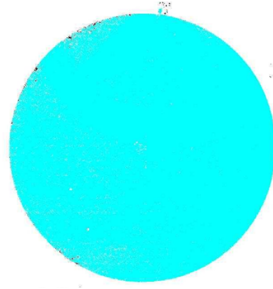
**Figura 10.** *Señal de advertencia.*



Fuente: Norma IRAM 10.005 (1982).

- c. **Señales de obligatoriedad:** la forma de las señales deberá ajustarse a lo indicado en la figura 3. El fondo presentará color azul, el símbolo de seguridad será de color blanco y se dispondrá en el centro. De igual forma, el color azul cubrirá, como mínimo, el 50 % del área total de la señal.

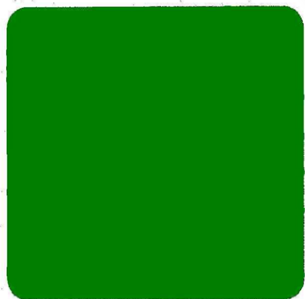
**Figura 11.** *Señal de obligatoriedad.*



Fuente: Norma IRAM 10.005 (1982).

- d. **Señales informativas:** la forma de estas señales será rectangular o circular (figura 4), según resulte más conveniente para la ubicación del pictograma o del texto. El símbolo de seguridad será de color blanco, el fondo de color verde, y dicho color deberá cubrir, como mínimo, el 50 % del área total de la seña. Las señales informativas se emplean en equipos de seguridad, rutas de escape, entre otros.

**Figura 12.** *Señal informativa.*



Fuente: Norma IRAM 10.005 (1982).

- e. **Señales suplementarias:** la forma geométrica deberá ser rectangular o cuadrada, el fondo blanco con el texto negro o bien el color de fondo corresponderá al color de la señal de seguridad con el texto en el color de contraste correspondiente.

**Medidas de las señales de seguridad:** Las señales deberán dimensionarse en la mayor medida posible, de manera coherente con la ubicación en la que se instalen y con la escala de los objetos, dispositivos o materiales a los cuales estén

vinculadas (fijadas); en todos los casos, el símbolo deberá ser claramente perceptible desde una distancia segura (IRAM, 1982).

### **Gestión de riesgos de la calidad**

El riesgo se define comúnmente como la relación entre la probabilidad de que ocurra un daño y la magnitud de las consecuencias que este podría generar. La Gestión de Riesgos de Calidad es un proceso sistemático para la evaluación, el control, la comunicación y la revisión de los riesgos a la calidad del medicamento a lo largo de su ciclo de vida (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH], 2023; ANMAT, 2023).

En el diseño de instalaciones farmacéuticas, la Gestión de Riesgos debe aplicarse desde las fases tempranas para identificar fallos potenciales (por ejemplo: contaminación cruzada, flujos operativos inseguros) priorizar el diseño (como ser: disposición de espacios, HVAC, nivel de contención de la habitación) y documentar las decisiones de diseño con un nivel de formalidad proporcional al riesgo identificado.

Tanto la infraestructura de la planta farmacéutica como las instalaciones correctamente diseñadas y mantenidas favorecen un suministro fiable, pues incluyen equipos idóneos, sistemas apropiados y espacios proyectados adecuadamente para cada actividad. La capacidad de mantener esa robustez puede verse comprometida por factores como la obsolescencia de las instalaciones, un mantenimiento insuficiente o diseños operativos que faciliten errores humanos. Los riesgos se reducen abordando esas deficiencias y mediante la incorporación de tecnologías modernas —por ejemplo, digitalización, automatización y sistemas de aislamiento/contención— entre otras. Asimismo, la industria farmacéutica reconoce la importancia de los sistemas de calidad, donde la gestión de riesgos de calidad constituye un componente esencial de un sistema de calidad eficaz (ICH, 2023).

La disposición 4159 establece que los métodos y herramientas de gestión de riesgos empleados por los fabricantes deben estar alineados con la directriz de

la Gestión de Riesgos de la Calidad de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos (ICH Q9), o con otras herramientas reconocidas a nivel internacional con directrices similares o superiores. Aún así, es importante señalar que no siempre es apropiado ni necesario utilizar un proceso formal de gestión de riesgos. El uso de un proceso informal de gestión de riesgos (utilizando herramientas empíricas o procedimientos internos) también puede considerarse aceptable (ANMAT, 2023; OMS, 2023).

Es importante remarcar que la norma ICH Q9 (2023) establece la existencia de dos principios fundamentales en la Gestión de Riesgos de la Calidad, ellas son:

- a. La evaluación del riesgo para la calidad debe basarse en el conocimiento científico y, en última instancia, estar vinculada a la protección del paciente. Además destaca que se debe considerar que el riesgo para la calidad incluye situaciones en las que la disponibilidad del producto puede verse afectada, lo que podría causar daños al paciente.
- b. El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación del proceso debe ser proporcional al nivel de riesgo.

### ***Metodología para gestionar un riesgo***

La gestión de riesgos para la calidad ayuda a tomar decisiones, utilizando métodos documentados, transparentes, y reproducibles. Estos métodos permiten evaluar la probabilidad, gravedad y, en algunos casos, la capacidad de detección de un riesgo. La industria farmacéutica puede evaluarlos y gestionarlos utilizando herramientas de gestión del riesgo reconocidas y/o procedimientos internos (*por ejemplo, procedimientos estándares de trabajo*). En este sentido, la ICH Q9 (2023) y la Disposición 4159 (2023) ofrecen ejemplos de herramientas aplicables a la gestión de riesgos en la industria farmacéutica, ellas son:

- Métodos para la gestión básica de riesgos (por ejemplo diagramas de flujo y hojas de control).
- Análisis Modal de Fallos y Efectos (FMEA).

- Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (FMECA).
- Análisis por Árbol de Fallos (FTA).
- Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP).
- Análisis de Peligros de Operatividad (HAZOP).
- Análisis Preliminar de Peligros (PHA).
- Clasificación y filtración de los riesgos.
- Herramientas estadísticas de apoyo.

Los métodos para la gestión de riesgos pueden utilizarse en combinación con las herramientas estadísticas (*por ejemplo, evaluación de la probabilidad de un riesgo*). Por otra parte, algunas de las técnicas sencillas que comúnmente se utilizan para estructurar la gestión de riesgos mediante la organización de datos, facilitando la toma de decisiones son:

- Diagramas de flujo
- Listados de verificación
- Diagramas de procesos
- Diagramas de causa-efecto (*también denominados diagramas de Ishikawa o diagramas de espina de pescado*).

En definitiva, la Gestión de Riesgos para la Calidad constituye una disciplina compleja que demanda un abordaje específico, riguroso y sistemático, orientado a garantizar su correcta aplicación en la industria farmacéutica. Su implementación eficaz requiere no sólo la aplicación minuciosa de métodos y herramientas reconocidas, sino también del compromiso y la participación activa de todos los niveles organizacionales: desde los operarios que ejecutan los procesos hasta la alta dirección que define prioridades y asigna recursos. Esto demanda formación continua, procedimientos documentados, comunicación fluida y mecanismos de revisión y mejora que permitan adaptar las medidas a la evidencia y al conocimiento emergente. Por lo tanto, la Gestión de Riesgos debe integrarse como componente esencial del sistema de calidad, orientando decisiones transparentes y reproducibles que garanticen la seguridad del paciente y la integridad del producto.

## CONCLUSIONES

El análisis realizado confirma que el laboratorio de control de calidad microbiológico es un componente fundamental para garantizar la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos. Por ello, resulta imprescindible que su diseño y operación se sustenten de manera rigurosa en la normativa vigente tanto a nivel nacional como internacional, y en una gestión de riesgos integrada que oriente las decisiones técnicas.

El trabajo aporta un marco técnico-normativo útil para la confección del Requerimiento de Usuario (URS), con recomendaciones prácticas recopiladas sobre la base de una búsqueda bibliográfica exhaustiva. Se evaluaron y plasmaron los criterios técnicos relevantes para el diseño del laboratorio, incluyendo la zonificación y clasificación de áreas conforme a la operatividad requerida; la selección de acabados y características superficiales más apropiadas para su instalación; y las especificaciones de mobiliario, mesadas e iluminación. Simultáneamente, se realizó un análisis de los puntos críticos a considerar durante el diseño del sistema HVAC, describiéndose además los principales parámetros a monitorear en una sala controlada. También se abordaron aspectos esenciales de la bioseguridad en el laboratorio, como las cabinas de bioseguridad y la señalización según normativa vigente (IRAM 10.005), integrando además la importancia de gestión de riesgos como herramienta central para garantizar la calidad.

En resumen, los resultados principales que emergen del trabajo son:

- Relevamiento de las normativas aplicables en el territorio nacional vigentes en el año 2025.
- Definición de criterios mínimos de infraestructura y funcionamiento para laboratorios orientados al control de productos no estériles.
- Identificación de elementos críticos (zonificación, HVAC, cabinas, mobiliario) que deben incluirse explícitamente en el URS para facilitar la habilitación por ANMAT y la operación segura.

En contraste, se reconoce como limitación del trabajo la amplitud y complejidad técnica del tema, que exige formación especializada, especialmente en farmacia industrial, y la participación de un equipo multidisciplinario integrado por profesionales como ingenieros, arquitectos y especialistas en seguridad e higiene industrial que contribuyan al diseño del laboratorio. Asimismo, se identifica el riesgo de desactualización debido a la dinámica normativa y tecnológica, por lo que las recomendaciones requieren revisiones periódicas. Finalmente, se destaca la ausencia de datos empíricos que evidencien el desempeño real de los URS aplicados en empresas concretas. Por lo tanto, el alcance del trabajo se encuentra acotado al análisis de algunos de los numerosos criterios de cumplimiento obligatorio vinculados con el diseño y la habilitación del laboratorio. No obstante, quedan aún aspectos de interés por profundizar, como ser:

- Análisis económico de inversión y costos operativos asociados al cumplimiento de los criterios propuestos.
- Gestión integral de residuos.
- Mantenimiento preventivo del sistema HVAC
- Calificación de equipos.
- Buenas prácticas de documentación.
- Implementación de programas de capacitación continua para el personal.

Estos temas representan líneas de análisis complementarias que permitirían ampliar y consolidar el enfoque integral del laboratorio de control de calidad microbiológico.

## REFERENCIAS

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (2022). *Disposición* 6967/2022.

<https://cofatuc.org.ar/wordpress/wp-content/uploads/2022/09/disp-6967-2022.pdf>

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica. (2023, 5 de junio). *Guía de buenas prácticas de fabricación para elaboradores, importadores/exportadores de medicamentos de uso humano.*

<https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/385000-389999/385329/disp4159.pdf>

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT]. (2018). *Farmacopea Argentina 7 ed. Primer Suplemento.*

[https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/primer\\_suplemento\\_de\\_la\\_fa.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/primer_suplemento_de_la_fa.pdf)

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT]; Agencia Nacional de Laboratorios Públicos [ANLAP]. (2021, 1 de noviembre). *Unidad 3: Generalidades de instalaciones.*

[https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2023/07/unidad\\_3\\_-\\_generalidades\\_de\\_instalaciones\\_2021.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2023/07/unidad_3_-_generalidades_de_instalaciones_2021.pdf)

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT]; Agencia Nacional de Laboratorios Públicos [ANLAP]. (2021, 15 de noviembre). *Sistema de filtración y tratamiento de aire (HVAC).*

[https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2023/07/unidad\\_7\\_-\\_sistemas\\_de\\_aire.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2023/07/unidad_7_-_sistemas_de_aire.pdf)

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT]; Agencia Nacional de Laboratorios Públicos [ANLAP]. (2021, 29 de noviembre). *Seminario "Buenas prácticas de fabricación para la producción pública de medicamentos"*. [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2023/07/gestion\\_de\\_riesgo\\_pdf\\_rast.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2023/07/gestion_de_riesgo_pdf_rast.pdf)

Airtechnics. (2021, 27 de abril). *¿Qué es una unidad de tratamiento de aire (UTA)?* <https://www.airtechnics.com/es/noticias/que-es-una-unidad-de-tratamiento-de-aire-uta>

American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers (ASHRAE). (2015). *Guía de diseño de laboratorios: Planificación y operación de sistemas HVAC de laboratorio (2.ª ed.)*. ASHRAE.

Arias, R., Lacquaniti, N., & Pendás, J. M. (2022, junio). *Guía de orientación nro. 8: Buenas prácticas para la confección de URS*. Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI). [https://safybi.org/wp-content/uploads/2022/09/Guia-de-orientacion-008-2\\_compressed.pdf](https://safybi.org/wp-content/uploads/2022/09/Guia-de-orientacion-008-2_compressed.pdf)

Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (2023). *ICH Q9(R1) Quality Risk Management*. [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_Q9%28R1%29\\_Guideline\\_Step4\\_2025\\_0115.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2025_0115.pdf)

Ercolano, I. (2013). *Actualización en cGMP*. Ediciones VR.

Instituto Argentino de Normalización y Certificación. (1982). *Norma IRAM 10.005 parte 1: Colores y señales de seguridad (Colores y señales fundamentales)*. <https://www.iram.org.ar/normalizacion/busca-tu-norma/>

Instituto Argentino de Normalización y Certificación. (1984). *Norma IRAM 10.005 parte 2: Colores y señales de seguridad (Aplicación de los colores de seguridad en señales particulares)*. <https://www.iram.org.ar/normalizacion/busca-tu-norma/>

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo [INSST]. (2024). *NTP 1202: Exposición a agentes biológicos. Equipos de seguridad: Cabinas de seguridad biológica*. <https://www.insst.es/documentacion/colecciones-tecnicas/ntp-notas-tecnicas-de-prevencion/37-serie-ntp-numeros-1191-a-1214-ano-2024/ntp-1202-exposicion-a-agentes-biologicos-equipos-de-seguridad-cabinas-de-seguridad-biologica-2024>

International Organization for Standardization. (2015). *ISO 14644-1:2015: Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration*.

Labsom. (s.f.). *Bioseguridad y salas blancas en la industria farmacéutica*. <https://labsom.es/industrias/salas-blancas-industria-farmaceutica/>

Martínez Oller, S. (2017). *Diseño y gestión de un laboratorio de microbiología* [Trabajo final de grado, Universidad Politécnica de Cataluña]. UPCommons. [https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2117/118684/01\\_TFG\\_EBEE\\_SilviaMartinez.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2117/118684/01_TFG_EBEE_SilviaMartinez.pdf?sequence=3&isAllowed=y)

McIntosh, I. B. D., Dorgan, C. B., & Dorgan, C. E. (2001). *ASHRAE Laboratory design guide*. American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers, Inc.

Mónica, L. (Ed.). (2019). *Manual de Microbiología aplicada a las industrias farmacéutica, cosmética y de productos médicos*. Editorial Kapelusz.  
<https://www.aam.org.ar/descarga-archivos/manual-microbiologia-aplicada.pdf>

Murtaza, G., Khan, M. A., ZebUnNisa, & Shafiq, S. (2021). *Una revisión sobre la contaminación microbiana en productos farmacéuticos no estériles*.  
<https://www.sciencepublishinggroup.com/article/10.11648/j.pst.20210502.17>

Organización Mundial de la Salud. (2010). *Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos* (Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 957). Ginebra: OMS.

Organización Mundial de la Salud. (2011). Anexo 2: *Directrices sobre la gestión de riesgos de calidad*. En *Informe del Comité de Expertos en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas (47.º informe)*. OMS.  
<https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs981-annex2-who-quality-risk-management.pdf>

Organización Mundial de la Salud. (2019). *Informe técnico de la OMS, No. 53: Informe del Comité de Expertos de la OMS sobre Especificaciones para Preparados Farmacéuticos*. Organización Mundial de la Salud.  
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/312316>

Organización Mundial de la Salud. (2023). *Manual de bioseguridad en el laboratorio (4.ª ed.)*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240059306>

Organización Mundial de la Salud. (2023). *Cámaras de seguridad biológica y otros dispositivos de contención primaria (4.ª ed.)*.  
[https://panel.aam.org.ar/img\\_up/22072024.0.pdf](https://panel.aam.org.ar/img_up/22072024.0.pdf)

Pharma Times. (2024, 1 de marzo). *Role of Microbiology in Pharmaceutical industry*.  
<https://pharmatimesofficial.com/project/role-of-microbiology-in-pharmaceutical-industry/>

Rojo-Molinero, E., Alados, J. C., Gómez G. de la Pedrosa, E., Leiva, J., & Pérez, J. L. (2015). *Seguridad en el laboratorio de Microbiología Clínica*.  
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.06.014>

Stanford University Environmental Health & Safety. (n.d.). *Ventilation considerations for biosafety level 2 laboratories*. Laboratory Standard & Design Guidelines.  
<https://ehs.stanford.edu/manual/laboratory-standard-design-guidelines/ventilation-considerations-biosafety-level-2>

Superintendencia de Riesgos del Trabajo. (2019). Guía técnica de prevención - 05: *Señalización*. Ministerio de Trabajo, Empleo y Seguridad Social.  
[https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/05\\_guia\\_senalizacion\\_ok.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/05_guia_senalizacion_ok.pdf)

Tapia Sánchez, C. (2020). *Manual avanzado HVAC: Diseño de salas blancas*.

Testo Argentina (s.f.). *Tecnología de medición profesional para tareas de medición diarias*. <https://www.testo.com/es-AR>

Vila Jato, J.L. (Ed.). (2001). *Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas (Vol II)*. Síntesis Editorial, S.A.

**Formulario de autorización de depósito de tesis/trabajo final integrador en la  
 Comunidad Ciencias Médicas y de la Salud del RIDUNaM  
 (Repositorio Institucional Digital de la UNaM)**

Por intermedio de la presente, el abajo firmante, AUTOR de la Tesis/TFI (Grado) titulada/o  
**“Relevamiento de normativas para el diseño del laboratorio de control de calidad  
 microbiológico perteneciente a una industria farmacéutica provincial”**

Da FE de la autoría y originalidad de la obra mencionada, que fue dirigida por Esp. Farm.  
 Hanske, Ana Elizabeth y Co-dirigido: Farm. Zahnibida, Evelin Karina. Presentada y  
 defendida en la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales de la Universidad  
 Nacional de Misiones (FCEQyN-UNaM), el (fecha) 31/10/2025, Acta/Expdte. N°197521 con  
 el fin de obtener el título de FARMACÉUTICO.

**Tildar según corresponda**

- Tesis de Posgrado  
 Doctorado     Maestría     Trabajo Final Integrador  
 Tesis de Grado

**Derechos patrimoniales**

Como autor, expreso mi conformidad en cuanto a la cesión gratuita de los derechos de  
 reproducción y circulación de esta obra, en forma NO EXCLUSIVA, a la FXX-UNaM. Dicha  
 reproducción y circulación se podrá realizar, una o varias veces, en cualquier soporte, para  
 todo el mundo, con fines sociales, educativos y científicos.





En virtud del carácter no exclusivo de esta cesión, el autor podrá reproducir y comunicar  
 libremente la tesis o trabajo final integrador, a través de los medios que estime oportunos.

**Condiciones de acceso en línea**

- Autorizo el depósito de la tesis o trabajo final integrador en forma inmediata  
 Autorizo el depósito del documento con embargo por el plazo de \_\_\_\_\_ meses a  
 partir de la defensa de la misma.

**Condiciones de uso de la tesis/TFI**

Será puesta a disposición pública bajo las siguientes condiciones de uso:

	<b>(BY) Atribución</b> — Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el autor o el licenciante (pero no de una manera que sugiera que tiene su apoyo o que apoyan el uso que hace de su obra).
	<b>(NC) No Comercial</b> — No puede utilizar esta obra para fines comerciales.
	<b>(SA) Permite trabajos derivados</b> — Siempre que se mantenga la misma licencia.
	<b>Reconocimiento – NoComercial – CompartirIgual (by-nc-sa):</b> No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original.

**Referencias:**

- CC (Licencias Creative Commons).  
 BY (Atribución).  
 NC (No comercial).  
 SA (Compartir igual).

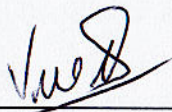
**Dados personales** (llenar un cuadro por cada autor)

Apellido y Nombres	López, María Victoria
Teléfono/Celular	3751576479
Correo electrónico	victorialopezstick@gmail.com

Apellido y Nombres	Hanske, Ana Elizabeth
Teléfono/Celular	3764656635
Correo electrónico	anahanske@gmail.com

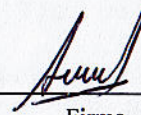
Apellido y Nombres	Zahnibida, Evelin Karina
Teléfono/Celular	3755307857
Correo electrónico	evelinzah2@gmail.com

Se firma la presente en la Ciudad de Posadas a los 31 días del mes de Octubre de 2025.-

  
 \_\_\_\_\_  
 Firma

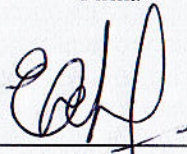
42.763.255  
 \_\_\_\_\_  
 Tipo y N° Documento

LÓPEZ, M. VICTORIA  
 \_\_\_\_\_  
 Aclaración

  
 \_\_\_\_\_  
 Firma

DNI 21.957.632  
 \_\_\_\_\_  
 Tipo y N° Documento

Hanske Ana Elizabeth  
 \_\_\_\_\_  
 Aclaración

  
 \_\_\_\_\_  
 Firma

Zahnibida Evelin  
 \_\_\_\_\_  
 Tipo y N° Documento

30638531  
 \_\_\_\_\_  
 Aclaración