

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**



**PROPUESTA DE PROTOCOLOS DE CALIFICACION DE INSTALACION  
OPERACION Y DESEMPEÑO DEL SISTEMA DE AIRE PARA PRODUCCION  
DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES**

**TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR**

**CLAUDIA MARIA RIVERA MONROY**

**EDUARDO MIGUEL SANABRIA GALDAMEZ**

**PARA OPTAR AL GRADO DE  
LICENCIADO(A) EN QUIMICA Y FARMACIA**

**NOVIEMBRE 2021**

**SAN SALVADOR EL SALVADOR CENTROAMÉRICA**

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**RECTOR**

MAESTRO. ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

**SECRETARIO GENERAL**

ING. FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

**FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**

**DECANA**

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

**SECRETARIA**

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

## **DIRECCION DE PROCESOS DE GRADUACION**

### **DIRECTORA GENERAL**

MSc. Cecilia Haydeé Gallardo de Velásquez

### **TRIBUNAL CALIFICADOR**

### **ASESORES DE AREA EN CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y COSMETICOS**

MSc. Roció Ruano de Sandoval

Msc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía

### **DOCENTES ASESORAS**

Licda. Ariana Lissette García de Ventura

Licda. María Esperanza Rodríguez de Cuellar

## AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por guiarnos, llenarnos de paciencia, entendimiento y las fuerzas necesarias para lograr nuestros objetivos y darnos la perseverancia e inteligencia para poder enfrentar cada obstáculo y dificultad que se presentó a lo largo de nuestra carrera.

A **Nuestros padres y hermanos**, por acompañarnos en los momentos más difíciles, dándonos ánimo, consejos y apoyo a lo largo de toda nuestra formación académica y enseñarnos que todo lo que se desea, con esfuerzo y perseverancia se puede lograr.

Al **Tribunal Calificador**: Directora General de Procesos de Graduación, MSc. Cecilia Haydee Gallardo de Velásquez, asesores en el área de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos y Cosméticos: MSc. Roció Ruano y MSc. Eliseo Ernesto Ayala; nuestras Docentes asesoras: Licda. Ariana Lisette García de Ventura y Licda. María Esperanza Rodríguez de Cuellar por orientarnos a lo largo de la realización de este trabajo de graduación. Y a nuestro asesor externo Lic Noe Alberto Valle, por brindarnos su tiempo y conocimientos, por ser una guía y referente de profesionalismo.

Agradecemos a la **Universidad de El Salvador**, por habernos formado y dado las herramientas necesarias para poder desarrollarnos en el ámbito profesional.

## DEDICATORIA

Primeramente, a **Dios** padre todopoderoso, a él sea la gloria por haber alcanzado este logro que para mí significa mucho, por haberme dado la fuerza necesaria para continuar cuando tropezaba con cualquier obstáculo que impedía alcanzar esta meta, por haberme llenado de paciencia y sabiduría para completar mi carrera y haber escuchado mis oraciones cuando le pedía orientación y acompañamiento en momentos difíciles.

A mis papás, **Luisa de Rivera** y **Eduardo Rivera**, por haberme apoyado de todas las formas posibles a lo largo de mi carrera universitaria, por apoyarme en cada una de mis decisiones y respetarlas, por haberme impulsado y animado a continuar estudiando cuando sentía que ya no podía más, y por estar siempre hasta el día de hoy para mí cuando los he necesitado. Este logro es para ustedes. Los amo con todo mi corazón.

A mi persona especial **Henry Samper**, por siempre estar para mí cuando te necesito, por hacerme feliz y animarme siempre a alcanzar todo lo que me proponga y ser un pilar muy importante en mi vida. Dios nos permita cosechar juntos más éxitos en nuestras vidas.

A mis hermanos **Nancy** y **David**, ustedes son ejemplos de vida para mí, me enseñaron que con perseverancia y valentía se lucha por los sueños, me inspiran cada día a ser una mejor persona, para ustedes y mis sobrinos. Gracias por creer en mí.

A mi compañero de tesis, **Eduardo Sanabria** gracias por su apoyo en el desarrollo de nuestra tesis y por motivarnos los dos a culminar esta meta y cumplir nuestro sueño de graduarnos.

Claudia María Rivera Monroy

## INDICE GENERAL

RESUMEN	
CAPITULO I	
1.INTRODUCCION	xv
CAPITULO II	
2.OBJETIVOS	
CAPITULO III	
3.MARCO TEORICO	20
3.1.Historia de las Buenas Prácticas de Manufactura	20
3.2. Aspectos Generales del Marco Regulatorio	21
3.3. Validación	22
3.4. Tipos de validación	22
3.4.1.Validación Prospectiva	23
3.4.2.Validación concurrente	23
3.4.3.Validación retrospectiva	23
3.5. Plan Maestro de validación	24
3.6. Validación en la industria farmacéutica	24
3.7. Recalificación	27
3.8. Calificación	28
3.9. Etapas de la calificación	28
3.9.1.Calificación de Diseño (DQ)	29
3.9.2.Calificación de instalación (IQ)	29
3.9.3.Calificación de operación (DO)	31
3.9.4.Calificación de Desempeño (PQ)	32
3.10.Relación entre Validación y Calificación	33
3.11.Importancia de los Protocolos	33
3.12.Clasificaciones de áreas	34
3.13.Sistema de monitoreo y control	36

3.14.Generalidades del sistema HVAC	37
3.15.Calificación de instalación del sistema HVAC	38
3.15.1. Componentes mayores de un sistema HVAC	38
3.15.1.1.Unidades manejadoras de aire (UMA)	38
3.15.1.2.Sistema de distribución	42
3.15.2.Pruebas a realizar para la Calificación de Instalación del sistema HVAC	43
3.16.Calificación de operación	46
3.17.Calificación de desempeño	49
CAPITULO IV	
4.DISEÑO METODOLÓGICO	67
4.1.Tipo de estudio	67
4.1.1.Bibliográfico	67
4.1.2Prospectivo	67
4.2.Investigacion bibliografica	67
4.3.Identificacion y descripcion de las pruebas requeridas para llevar a cabo la calificacion de instalacion, operación y desempeño del sistema hvac	68
4.4.Elaboración de formato general de protocolos	69
CAPITULO V	
5.RESELTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS	74
CAPITULO VI	
6.CONCLUSIONES	158
CAPITULO VII	
7.RECOMENDACIONES	159
BIBLIOGRAFIA	
GLOSARIO	
ANEXOS	

## INDICE DE TABLAS

<b>TABLA N°</b>		<b>Pág.</b>
1	Clasificación de áreas y especificaciones de aire.	53
2	Cantidad de Unidades Formadoras de Colonia por cada clase de área.	54
3	Cantidad de cambios de aire por hora.	57
4	Verificación de las presiones diferenciales con respecto a cada área.	59
5	Temperatura adecuada para cada área.	61
6	Humedad relativa para cada área.	62
7	Tabla resumen de las condiciones de las diferentes áreas.	184
8	Tabla de especificaciones ambientales para las diferentes clasificaciones de áreas.	185

## INDICE DE CUADROS

<b>CUADRO N°</b>		<b>Pág.</b>
1	Formato de cuadro para la identificación y descripción de pruebas necesarias para la calificación de instalación, calificación de operación y calificación de desempeño.	69
2	Pruebas a incorporar en el protocolo de calificación de instalación del sistema HVAC	75
3	Pruebas a incorporar en el protocolo de operación del sistema HVAC.	79



4	Pruebas a incorporar en el protocolo de desempeño del sistema HVAC.	82
---	---	----

## INDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA N°</b>		<b>Pág.</b>
1	Equipo contador de partículas.	51
2	Equipo contador de partículas viables.	53
3	Equipo verificador de flujo de aire (generador de humo).	55
4	Anemómetro.	56
5	Plano arquitectónico de clasificación de limpieza, presión diferencial y flujo de aire.	181
6	Plano arquitectónico de ubicación de manejadora de aire y áreas que abastece.	182
7	Plano arquitectónico de ubicación de manómetros de presión diferencial, difusores, rejillas, UMAS y ductos.	183

## INDICE DE ANEXOS

### ANEXO N°

1. Reglamento Técnico Centro Americano (RTCA 11.03.42:07), Productos Farmacéuticos, Medicamentos de Uso Humano, Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica.
2. Annex 5 (2011) Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms.
3. Annex 4. Supplementary guidelines on good manufacturing practices Validation.
4. Guía de la OMS sobre los requisitos de las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF). Segunda parte: Validación. (WHO/VSQ/97.02).
5. Norma Oficial Mexicana-059-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. Septiembre 2015. Diario Oficial de la Federación. Ciudad de México, México.
6. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Undécima edición. México D.F. Publicaciones e Impresiones de Calidad, S.A. de C.V. Suplemento 2016.
7. Formato de Protocolo de Instalación, Operación y Desempeño.
8. Formato de Informe de Instalación, Operación y Desempeño.
9. Manual de instalación, operación y mantenimiento del sistema HVAC.
10. Plano arquitectónico de clasificación de limpieza, presión diferencial y flujo de aire.
11. Plano arquitectónico de ubicación de manejadoras de aire y áreas que abastece.
12. Plano arquitectónico de ubicación de manómetros de presión diferencial, difusores, rejillas, Unidad Manejadora de Aire y ductos.

**13.** Tabla Resumen de las condiciones de las diferentes áreas.

**14.** Tabla de especificaciones ambientales para las diferentes clasificaciones de áreas.

## ABREVIATURAS

<b>ASHRAE:</b>	American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers
<b>BPF:</b>	Buenas Prácticas de Fabricación.
<b>BPM:</b>	Buenas Prácticas de Manufactura.
<b>CENSALUD:</b>	Centro de Investigación y Desarrollo en Salud.
<b>COMIECO:</b>	Consejo de Ministros para la Integración Económica.
<b>cGMP:</b>	current Good Manufacturing Practices.
<b>CVAA:</b>	Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado.
<b>DNM:</b>	Dirección Nacional de Medicamentos.
<b>FDA:</b>	Food and Drug Administration.
<b>GMP:</b>	Good Manufacturing Practices.
<b>HVAC:</b>	Heating, Ventilating and Air Conditioning.
<b>NOM:</b>	Normas Oficiales Mexicanas.
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud.
<b>POES:</b>	Procedimientos de Operación Estándar
<b>RTCA:</b>	Reglamento Técnico Centroamericano.
<b>UMA:</b>	Unidad Manejadora de Aire.

## **RESUMEN**

El Sistema de Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado en la industria farmacéutica es considerado según la Organización Mundial de la Salud como un sistema crítico, esto implica, que dicho sistema interviene directa o indirectamente en todas las etapas de fabricación de los productos. Es por tal motivo, que las actuales regulaciones exigen que este sistema se encuentre calificado, lo que garantiza aire de calidad para la fabricación de medicamentos.

El presente trabajo de investigación se centra en la elaboración de formatos de protocolos de calificación de instalación, operación y desempeño, el cual se desarrolló en el periodo de marzo de 2018 a noviembre de 2021; al mismo tiempo este trabajo presenta sus respectivos informes de calificación y cuadros que resumen cada una de las pruebas a implementar, con el fin de brindar herramientas que puedan ser utilizadas para la calificación de un sistema tan importante como lo es el HVAC.

Todo esto con el fin de dar cumplimiento a la normativa vigente, garantizando la seguridad, eficacia y efectividad en los medicamentos manufacturados en las respectivas plantas farmacéuticas; ya que es de suma importancia y estricto cumplimiento velar por la validación y el estado validado de los sistemas críticos.

**CAPITULO I**  
**INTRODUCCION**

## 1.0 INTRODUCCION

La industria farmacéutica se dedica al desarrollo, producción y distribución de medicamentos para el tratamiento y prevención de enfermedades. Este tipo de industria está regulada por estándares de calidad muy rigurosos, que le permite garantizar al consumidor que sus procesos productivos sean seguros y confiables, a fin de proteger al medicamento en cada una de las etapas de fabricación, y con ello asegurar que todos los elementos involucrados, cumplan con lo requerido por las normativas aplicables.

Para dar cumplimiento a las normativas vigentes, los laboratorios farmacéuticos se ven comprometidos a aplicar herramientas que les permitan demostrar documental y experimentalmente que cualquiera de sus procedimientos, equipos, procesos y sistemas, conducen verdaderamente a los resultados esperados.

La validación de sistemas es una parte muy esencial de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), lo cual es englobado por el programa de Aseguramiento de la Calidad que cada laboratorio tiene establecido, pero prácticamente todas las regulaciones incluyen la validación como un aspecto obligatorio, es por esto que para asegurar que cada laboratorio fabricante de medicamentos a nivel de la Región Centroamericana cumpla con procesos de fabricación, el 25 de abril de 2014 se aprueba por el Consejo de Ministros para la Integración Económica (COMIECO) (LXVII) la resolución N° 339 – 2014 dentro de la cual se establece la aprobación del RTCA 11.03.42:07 "Reglamento Técnico Centroamericano sobre Buenas Prácticas de Manufactura. Para la Industria Farmacéutica. Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano. " Dicho reglamento establece una guía de verificación que permite a las entidades reguladoras de cada país estandarizar criterios para el cumplimiento de las BPM. En el caso de

El Salvador la entidad encargada de velar por que se cumpla este reglamento es la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM).

Uno de los puntos críticos que la guía de verificación rige en las plantas farmacéuticas es el sistema de aire, debido a que este sistema tiene que cumplir con ciertos criterios de aceptación para ser apropiado y seguro, garantizando con ello la ausencia de contaminación del producto en las diferentes etapas de manufactura.

Por lo que en el presente trabajo de investigación se desarrolló una propuesta documental de protocolos de calificación de: instalación, operación y desempeño de un sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado para una planta de producción de medicamentos líquidos no estériles donde se plasmaron de manera esencial las diferentes pruebas a las cuales son sometidos este tipo de sistemas con el objetivo de dar cumplimiento a la norma vigente, de manera tal, que los protocolos permiten ser una guía donde no solo se plasmaron las pruebas a realizar sino que al mismo tiempo recolectaron los datos obtenidos de las pruebas que todo laboratorio fabricante debería de realizar y también presentar formatos de sus respectivos informes de calificación.

Dicha investigación se realizó en el periodo comprendido entre febrero de 2018 a Noviembre de 2021.



## **CAPITULO II**

### **OBJETIVOS**

## **2.0 OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GENERAL:**

Proponer protocolos de calificación de instalación, operación y desempeño del sistema de aire para producción de medicamentos líquidos no estériles.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- 2.2.1. Identificar y describir cada una de las pruebas requeridas que se deben realizar para llevar a cabo la calificación de instalación, operación y desempeño para un sistema de aire.
- 2.2.2. Elaborar protocolos de calificación de instalación, operación y desempeño del sistema de aire acondicionado para una planta de producción de medicamentos líquidos no estériles.
- 2.2.3. Diseñar informe de calificación de instalación, operación y desempeño de un sistema de aire acondicionado para una planta de medicamentos líquidos no estériles.

**CAPITULO III**  
**MARCO TEORICO**

### 3.0 MARCO TEORICO

#### 3.1 Historia de las Buenas Prácticas de Manufactura. (6)

A través de los años el ser humano ha buscado sustancias las cuales puedan contrarrestar los síntomas causados por las enfermedades, estas sustancias podían ser de origen vegetal, animal o mineral, que mediante procesos simples podían ser ingeridas por las personas. Esto fue cambiando con el paso del tiempo; la revolución industrial trajo consigo una gran cantidad de procesos y técnicas las cuales las personas fueron adoptando para lograr medicamentos mejor elaborados. A tal punto que los medicamentos se llegaron a producir a gran escala, esto traía un problema, ya que, estas sustancias eran introducidas al interior del organismo y nadie velaba por la seguridad de los consumidores.

Fue hasta en 1906 donde en Estados Unidos se creó la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) es acá, donde se firmó la Ley de alimentos y fármacos puros, donde se obligaba a las empresas fabricantes a detallar los componentes con los que contaba el medicamento. Es en 1938 donde más de 100 personas murieron por ingerir un elixir de sulfanilamida debido a que a este por error se le había agregado dietilenglicol el cual tiene efectos tóxicos al ser ingerido por el ser humano. Esto llevo al FDA a obligar a las empresas a adoptar lo que hoy se conoce como BPM, al mismo tiempo se crea la “Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de Estados Unidos” la cual le dio el poder al FDA de examinar los medicamentos antes de ser introducidos al mercado. En 1962 los estudios pre comercialización de los medicamentos se vuelven más estrictos y se exige que se demuestre la eficacia de dichos medicamentos, esto a raíz de los efectos negativos que se reportaron en recién nacidos en Europa por consumo de las madres de un medicamento llamado Talidomida.

### **3.2 Aspectos Generales del Marco Regulatorio.** (6,3,9)

En El Salvador las industrias farmacéuticas son parte del sector empresarial cuyo fin es brindar a la población en general productos para el tratamiento y prevención de enfermedades, mediante la transformación de materias primas en productos terminados, estos últimos, deben de pasar por procesos de acondicionamiento para llegar al mercado y ser comercializados. Este sector también se involucra mayormente en la investigación y desarrollo de nuevos productos, los cuales deben de satisfacer la demanda de medicamentos que va en aumento. Todas estas actividades están sometidas a leyes, reglamentos y políticas aplicables al desarrollo y aprobación de fármacos, al mismo tiempo a la fabricación y control de calidad. Una de las reglas más importantes para esta industria son las BPM estas regulan la fabricación de productos farmacéuticos, uno de sus principales objetivos es garantizar que los productos que se fabrican sean de alta calidad y pureza, que puedan ser consumidos con seguridad y que además sean efectivos para las aplicaciones específicas de cada medicamento.

Con el paso de los años se observó la necesidad de aumentar la rigurosidad de las leyes, reglamentos y políticas que se aplican para la industria Farmacéutica, los cuales abarcarían desde la compra de materias primas hasta el transporte del producto terminado a su lugar de venta. Esto llevo a obtener una reglamentación estricta, como son: los informes emitidos por la OMS, el RTCA, entre otras regulaciones regionales; todas con el fin de obtener productos confiables y accesibles a la sociedad.

En el 2012 se crea en el país un organismo sanitario encargado de controlar y monitorear constantemente la calidad de los medicamentos, desde la adquisición de materias primas hasta la obtención del producto terminado, siguiendo lo que dictan las BPM y este ente es la DNM, la cual se basa en el RTCA 11.03.42:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso humano. Buenas Prácticas de

Manufactura para la Industria Farmacéutica y su Guía de verificación. Resolución N° 339-2014 (COMIECO-LXVII) vigente desde 25 de abril de 2014.

El principio rector de las BPM se basa en que la calidad no se pone a prueba en un producto terminado, sino que debe de formar parte integral en todo el proceso productivo. Esto con el fin de garantizar que el producto no sólo cumpla con las especificaciones esperadas, sino que siempre se elabore bajo las mismas condiciones y procedimientos, para evitar cambios significativos que puedan alterarlo.

Una de las formas con las que se puede lograr lo mencionado anteriormente es por medio de la validación; la cual es una parte de las BPM, esto logra que los sistemas, equipos, procesos y procedimientos para los ensayos del establecimiento estén bajo control y, por consiguiente, se produzca uniformemente un producto de calidad.

### **3.3 Validación**

Es una acción documentada que se realiza a lo largo del proceso productivo y no de forma aislada, con el fin de demostrar que un producto cumple constantemente con las especificaciones y atributos de calidad establecidos. Pero la validación no solo se aplica a procesos de producción, sino que también a métodos y sistemas como lo son los sistemas de agua y aire los cuales son una parte muy importante en la fabricación de medicamentos, que, aunque no estén involucrados directamente están presentes en todas las etapas de fabricación.

### **3.4 Tipos de validación. (6,10)**

Dependiendo de los recursos de la empresa se pueden recurrir a diversos tipos de validación. Las cuales poseen características diferentes, pero que al final siempre se logra el mismo objetivo.

### **3.4.1 Validación Prospectiva**

Este tipo de validación se lleva a cabo durante la etapa de desarrollo de procesos y sobre aquellos procesos subsecuentes que serán implementados a nivel industrial para la elaboración de nuevos productos, todo esto en base a un análisis de riesgo del proceso productivo. Esta se divide en pasos individuales que posteriormente son evaluados en base a experiencias pasadas para determinar si estos pueden conducir a situaciones críticas.

### **3.4.2 Validación concurrente**

La validación concurrente está basada en los datos recogidos durante la ejecución efectiva de un proceso que ya se ha implementado en una planta de producción. En esta situación, los datos de validación se reúnen durante varios ciclos del proceso continuo y se evalúan para determinar si éste es válido. Se debe redactar un protocolo para definir la información que ha de recogerse y evaluarse. Este método puede ser adecuado para los fabricantes que llevan mucho tiempo establecidos y que tienen un proceso de fabricación bien controlado.

### **3.4.3 Validación retrospectiva**

Si un producto se ha venido produciendo por largo tiempo, pero no se ha validado de conformidad con un protocolo prospectivo, en algunos casos puede efectuarse una validación retrospectiva cuando la validación concurrente no constituye una opción realista. Es posible examinar y analizar evaluaciones del producto, de los procesos de fabricación y de prueba para demostrar la uniformidad e integridad de los procedimientos y procesos. Generalmente esta forma de validación no se acepta por varios motivos: la falta de protocolos de validación suele indicar falta de documentación, y con frecuencia los datos corresponden únicamente a la

indicación de aprobado o rechazado, lo que no permite efectuar análisis estadísticos basados en datos numéricos. Además, el análisis retrospectivo sólo se puede practicar con un sistema, equipo o proceso que no se haya sometido a ninguna revisión, reparación o modificación; por consiguiente, a menos que estos cambios estén bien documentados, no se sabrá qué periodos pueden analizarse retrospectivamente.

### **3.5 Plan Maestro de validación. (9)**

Este es el documento más importante en la validación ya que en él se describen los detalles de los equipos, sistemas, métodos o procedimientos que se validarán y en qué momento se realizará.

Esto ayudará a asegurar que se recaben pruebas documentadas con el fin de demostrar que el sistema, equipo, método o procedimiento a validar, está funcionando uniformemente conforme a lo especificado. Este plan no solo se utiliza para guiar al profesional en la validación, sino también proporciona información para realizar las revalidaciones. Este debe de ser autorizado por el mayor nivel jerárquico de la organización y por el Responsable Sanitario, en el que debe quedar establecido el alcance, las responsabilidades y las prioridades de la calificación y validación.

### **3.6 Validación en la industria farmacéutica. (6)**

La validación es una parte esencial de las buenas prácticas de manufactura (BPM). Es, por lo tanto, un elemento del programa de garantía de calidad asociado con un producto, proceso o sistema en particular.

La finalidad de garantía de calidad es asegurar la manufactura de productos que se ajustan a su uso previsto.



Así como también cumplir con los siguientes principios:

- La calidad, seguridad y eficacia, deben ser diseñadas e incorporadas en el producto.
- La calidad no puede ser inspeccionada o probada sólo en el producto.

Cada etapa crítica del proceso de fabricación debe estar validada.

Otras etapas del proceso deben encontrarse bajo control para maximizar la probabilidad que el producto terminado sistemática y predeciblemente cumpla todas las especificaciones de calidad y diseño.

Es a través del diseño y validación que un laboratorio puede establecer la confianza que los productos fabricados, sistemáticamente cumplirán sus especificaciones.

La documentación asociada con la validación, incluye:

- Procedimientos estándar de operación (PEOS)
- Especificaciones
- Plan maestro de validación
- Protocolos e informes de calificación
- Protocolos e informes de validación

Según las BPM el documento que proporciona los detalles de las partes críticas de un proceso de fabricación, los parámetros que se medirán, el intervalo permitido de variabilidad y la manera en que el sistema se probará se conoce como protocolo. Este a su vez debe incluir información para producir una

evidencia documentada que el proceso, equipo o sistema reúne las especificaciones predeterminadas para considerarse validado o calificado.

Alcanzar un nivel de calidad de los medicamentos requiere garantizar que cada una de las etapas de la producción se realiza de forma adecuada y cumpliendo aquellos parámetros de calidad que se han establecido previamente. Y este máximo grado de seguridad tan sólo lo proporcionan los procesos de validación. El concepto de validación, en concordancia con la fabricación de medicamentos, surgió hace 20 años. Fue cuando la FDA revisó las normas relativas al control de la fabricación de los productos farmacéuticos. Estas normas son conocidas como las GMP (Good Manufacturing Practices) o cGMP (current Good Manufacturing Practices).

En 1978, la palabra validación apareció por vez primera en algunas secciones de las GMP. Sin embargo, en el capítulo de definiciones, el término no aparecía. Más tarde en un documento interno de la FDA se definía validación de forma sencilla: un proceso de fabricación validado es uno que ha sido comprobado que hace lo se proponía o intentaba hacer. En los 20 años posteriores y hasta hoy se han añadido ideas de las cuales se deben destacar tres aspectos principales:

- Necesidad de documentar el proceso de validación, es decir disponer de todo por escrito.
- Necesidad de que provea un alto grado de seguridad de proceso, es decir la certeza de que el sistema trabajará correctamente.
- Necesidad de que el proceso producirá repetidamente productos aptos, es decir que cumplan las especificaciones.

El cumplimiento de la capacidad de calidad de los aparatos o de su funcionamiento adecuado también fue comprobado en el pasado. Sin embargo, hoy, no sólo es comprobar o calibrar, también se deben aplicar pruebas de optimización, monitorización y verificación tanto a los equipos como a los procedimientos de producción y de control. Estas actividades estaban menos organizadas entonces y se hacían sin referirse a protocolos establecidos o prácticamente sin documentación. Éste es el elemento relativamente nuevo que trae la validación: la documentación. Debe quedar claro que el término validación como el de calificación se refiere al proceso formal y sistemático de establecer que el equipo es operativo y el procedimiento es adecuado para el proceso previsto.

Las nuevas exigencias de la industria farmacéutica exigen una respuesta eficiente de los productores que permita evidenciar la consistencia de los productos por ella fabricado. Dentro de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) la validación constituye uno de los principales requisitos de calidad a cumplir para garantizar la satisfacción del consumidor.

Un sistema validado es un sistema estable capaz y robusto. Con la validación se logra el aseguramiento de la calidad, reducción de costo, aumento de productividad, cumplimiento de regulaciones, normas y optimización de proceso.

### **3.7 Recalificación.** (12)

Cuando hablamos de calificación se tiene que tener muy en cuenta la recalificación de sistemas y equipos, este debe realizarse de acuerdo a un programa definido. La frecuencia de recalificación puede ser determinada basándose en factores tales como los análisis de los resultados relacionados a calibración, verificación y mantenimiento.

Debe realizarse recalificación después de cambios. La extensión de la recalificación después de cambios debe justificarse en base a una evaluación de riesgo del cambio.

Se realizará una recalificación por las siguientes causas:

- Por Cambios.
- Por finalización de la vigencia de la Calificación inicial.
- Por traslado de los Equipos de un área a otra cuando implique el desarmado del equipo para trasladarlo.
- Por modificaciones de áreas.

### **3.8 Calificación**

Se realiza para cualquier instalación, sistema y equipo que tenga impacto directo en la calidad del producto sea nuevo o existente el cual se requiere comprobar y documentar que esté instalado adecuadamente y esté funcionando correctamente, para que brinden los resultados esperados. Por si sola la calificación no constituye el proceso de validación, más sin embargo es el primer paso que se debe de realizar, ya que implica la prevención de problemas y la disminución de los gastos por defectos, al mismo tiempo proporciona una mayor seguridad en las mediciones realizadas.

### **3.9 Etapas de la calificación. (6,10)**

Para realizar la calificación de sistemas, áreas o equipos se deben de seguir ordenadamente una serie de etapas las cuales garantizaran que al finalizar este proceso todo funcione como lo esperado. Cada una de estas etapas tiene un objetivo, pero para lograr la calificación antes se debe de tener una serie de herramientas las cuales ayudaran a que logre completar lo buscado; uno de estos

instrumentos son los procedimientos estándar de operación, mantenimiento y calibración de los equipos involucrados.

Cada etapa de la calificación se debe de realizar por profesionales especializados y estos deben de seguir todos los pasos que se dictan en el Plan Maestro de Validación. La duración de cada etapa la dictará este último pero el periodo no superará 1 año por cada uno. En caso uno de los pasos no brindara resultados satisfactorios y se encontrara una no conformidad, el proceso de calificación se vuelve a empezar desde cero y se incrementan el número de muestreos.

Las etapas involucradas en la calificación son:

### **3.9.1 Calificación de Diseño (DQ)**

Esta etapa es únicamente para equipos los cuales han sido adquiridos por la empresa, la cual se ha encargado de pedirlos especialmente, no se debe de realizar con equipos los cuales se venden a gran escala.

Acá se realiza un estudio de ingeniería preliminar, donde se deben determinar correctamente aspectos como: el diseño del área a utilizar, las propiedades de los equipos o del sistema, así como las especificaciones del producto. Requiere de la participación de ingeniería de producción, control de calidad y ajustarse a los principios de BPM.

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

La calificación de la instalación es la verificación documentada que los equipos nuevos o modificados, cumplen con el diseño aprobado y con las recomendaciones del fabricante, base que se empleará para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos, verificando el cumplimiento de especificaciones establecidas en los protocolos correspondientes.

La calificación de instalación de los equipos nuevos o modificados deberá abarcar al menos los siguientes aspectos:

- Los equipos deben contar con una identificación única, en base a los requerimientos de las BPM.
- Se debe describir y comprobar las especificaciones que el fabricante otorga mediante las placas de identificación de cada equipo
- Evaluar la superficie ocupada dentro del área en la que los equipos se encuentren instalados, en base a sus propias dimensiones, con la finalidad de evitar riesgos a la calidad de los productos, así como la integridad del operador.
- Se verifica el armado correcto de los equipos, en base a sus diagramas de instalación.
- Los equipos deben contar con la instalación de los servicios necesarios que aseguren su buen funcionamiento.
- Los equipos que por sus propias características requieren de un control en sus variables críticas de proceso y que a su vez afecten directamente a la calidad del producto, deben contar con instrumentos calibrados. Los instrumentos que por su función en los equipos no afectan directamente a la calidad del producto deben ser identificados como indicativos.
- Se debe describir las partes que durante la operación de los equipos se encuentra en contacto con el producto, las cuales no deben ser reactivas con este.
- Los equipos deben contar con un programa de mantenimiento preventivo, con la finalidad de que el equipo se mantenga en estado validado durante la vigencia de calificación.

En el protocolo de calificación de instalación que se prepara para cada equipo o sistema se detallan el nombre, la descripción, los números de modelo e identificación, la ubicación, los requisitos de servicios básicos, las conexiones y toda medida de seguridad del sistema/equipo que sea preciso documentar. Se debe verificar que el producto cumpla con las especificaciones de compra y que se tenga fácil acceso a todos los planos, manuales, lista de repuestos, dirección del vendedor y número telefónico de contacto, así como otra documentación pertinente.

### **3.9.3 Calificación de operación (DO)**

En esta etapa se realiza un documento en el cual se describe la información necesaria para comprobar mediante pruebas que todos los componentes de un equipo o sistema funcionen de acuerdo a lo esperado. Para lograr esto se deben de poner a prueba en condiciones normales de operación y controlar, todos los puntos de alarma, interruptores y dispositivos visualizadores, controles interactivos y cualquier otra indicación de operaciones y funciones. Al mismo tiempo se deben de realizar las calibraciones pertinentes a todos los instrumentos que sean parte del equipo de operación y que en su función afecte la calidad del producto.

Las pruebas operacionales incluyen:

- Rangos de operación, verificación del funcionamiento de válvulas de seguridad, verificación de activación de alarmas, funcionamiento de sensores, funcionamiento del panel de control, funcionamiento de sistemas automatizados, funcionamiento de interruptores entre otros.

- Se debe contar con la evidencia documentada que avale que el personal involucrado en la operación, limpieza y mantenimiento del equipo se encuentra capacitado para realizar las actividades encomendadas.

Las consideraciones sobre Calificación de Operación incluyen:

- Límites de control de proceso (tiempo, temperatura, presión, condiciones de configuración, etc)
- Parámetros de software.
- Especificaciones de materia prima.
- Procedimientos de operación de proceso.
- Requerimientos de manejo de material.
- Control de cambios de proceso.
- Entrenamiento.
- Estabilidad y capacidad a corto plazo del proceso, (estudios de latitud y tablas de control)
- Modos de falla potencial, niveles de acción y condiciones en el peor de los casos (modo de falla y análisis de efectos, análisis de árbol de fallas).
- El uso de técnicas estadísticamente válidas tales como experimentos de muestreo para establecer parámetros claves del proceso y experimentos diseñados estadísticamente para optimizar el proceso se pueden usar durante esta fase.

#### **3.9.4 Calificación de Desempeño (PQ)**

En esta última etapa se debe de documentar que tanto instalaciones, equipos y sistemas estén funcionando uniformemente y cumplan con las especificaciones exigidas en las operaciones rutinarias y cuando corresponda en las peores



situaciones posibles. Esta parte de la calificación se realiza después de haber finalizado, examinado y aprobado las certificaciones de instalación y operación.

Las pruebas realizadas para cada uno de los equipos dependerán de la complejidad de cada uno de ellos. La calificación del desempeño, no aplicará en los equipos cuyas condiciones de operación son constantes y, por lo tanto, no se cuenta con variables a controlar, así como en equipos en los que su operación no afecta o altera las características predeterminadas del producto.

### **3.10 Relación entre Validación y Calificación**

La validación y la calificación frecuentemente se complementan. El término **calificación** es usado para equipos, servicios, sistemas y la **validación** aplica para procesos. En este sentido, la calificación es parte de la validación porque permite comprobar y documentar que cualquier instalación, sistema y equipo está instalado apropiadamente, y/o funciona correctamente y conduce a los resultados esperados, pero por sí sola no constituye una validación.

### **3.11 Importancia de los Protocolos. (10)**

Un protocolo es un conjunto de instrucciones por escrito cuyo alcance es mayor que el de un POES. En este primero se describe los detalles de un estudio integral planificado para investigar el funcionamiento uniforme de un nuevo sistema/ equipo, un nuevo procedimiento o la aceptabilidad de un nuevo proceso antes de ejecutarlo.

Los protocolos incluyen antecedentes importantes, explican el fundamento lógico y el objetivo del estudio, ofrecen una descripción completa de los procedimientos que habrán de seguirse, fijan los parámetros que habrán de medirse, describen

como se analizaran los resultados y facilitan criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones. Los protocolos de validación y calificación son importantes para asegurar que se recaben pruebas documentadas, a fin de demostrar que un equipo, sistema, proceso o método se desempeña uniformemente en conformidad con el nivel especificado.

Para la realización de un protocolo se deben de seguir la siguiente estructura cuando aplique:

- Encabezado.
- Introducción.
- Objetivos.
- Alcance
- Responsabilidad
- Pre-requisitos para calificación.
- Descripción del sistema
- Definición de puntos críticos.
- Pruebas a realizar para evaluar los puntos críticos.
- Criterios de aceptación.
- Plan de muestreo.
- Organización de resultados.
- Definición de tratamiento estadístico a aplicar.
- Criterios de recalificación.
- Informe de calificación.

### **3.12 Clasificaciones de áreas. (4,7)**

Un cuarto limpio se puede definir como un cuarto en el cual la concentración de partículas es controlada, también el cuarto es construido y utilizado de forma tal

que la introducción, generación y retención de partículas es mínima, y además se controlan otros parámetros relevantes tales como la temperatura, la humedad y la presión.

**Tabla N°1. Clasificación de áreas y especificaciones del aire (9).**

Clasificación	Partículas totales		Partículas viables	Presión diferencial y flujo de aire	Cambios de aire por hora	Temperatura	Humedad relativa
	Condiciones estáticas/dinámicas						
	≥ 0.5 µm	≥ 5 µm					
Clase A (ISO-Clase 5)	3520 / 3520	20 / 20	< 1/m <sup>3</sup> y < 1/placa y < 1/guante	> 15 Pa Flujo en cascada	N.A	18 °C - 25 °C	30 % - 65 %
Clase B	3520 / 352000	29 / 2900	< 10/m <sup>3</sup> y < 5/placa y < 5/guante	> 15 Pa Flujo en cascada	20 a 50	18 °C - 25 °C	30 % - 65 %
Clase C (ISO-Clase 7)	352000 / 3520000	2900 / 29000	< 100/m <sup>3</sup> y < 50/placa	> 10 Pa Flujo en cascada	20 a 50	18 °C - 25 °C	30 % - 65 %
Clase D (ISO-Clase 8)	3520000 / N.A	293000 / N.A	< 200/m <sup>3</sup> y < 100/placa	> 5 Pa presión negativa o positiva dependiendo del área o esclusa	10 a 20	18 °C - 25 °C	30 % - 65 %
ISO-Clase 9	35200000 / N.A	293000 / N.A	N.A	Presión negativa con respecto a áreas controladas y presión positiva con respecto a áreas clasificadas	N.A	18 °C - 25 °C	N.A

El Aire de proceso se va a clasificar, principalmente, de acuerdo al grado de limpieza que tenga, y se miden por el contenido de partículas no viables por unidad de volumen y partículas viables por unidad de volumen o por placa.

La pureza del aire estará en relación directa con el uso y aplicación que se le dará al producto para la salud que se fabrica en cada tipo de área de proceso de las instalaciones.

### **3.13 Sistema de monitoreo y control. (4)**

Es importante enfatizar que el proceso de purificación y acondicionamiento de aire es continuo y que puede ser influido por factores externos como el clima y la calidad del aire ambiental, así como por factores internos, como la presencia de diferentes cantidades de personal, operación de motores de equipos, generación de calor debido al proceso mismo y sus distintas etapas, la utilización de combustión de gases, la presencia de gases criogénicos requeridos para el proceso o la generación de vapor de agua derivada de procesos específicos presentes en el área de trabajo, de tal manera que resulta fundamental medir la calidad del aire y sus condiciones ambientales para poder controlar el sistema HVAC y realizar los ajustes de manera inmediata para poder asegurar la calidad del producto que está en proceso de fabricación, así mismo se deberán tener los procedimientos necesarios para tomar las acciones de protección al producto o al personal en caso de que la calidad de aire o las condiciones ambientales puedan ser adversas.

El control de un sistema de aire es muy diverso, ya que puede ser manual o automatizado en diferente grado. Actualmente se está requiriendo un mayor control en este tipo de sistemas, el cual incluye el monitoreo de temperatura, humedad relativa, presión diferencial, flujo de aire y otras variables como conteo de partículas totales y monitoreo microbiológico.

Hay sistemas de control que monitorean la presión diferencial, en donde se está indicando sí se tiene algún problema para poder tomar acciones. Es muy

conveniente que, en los parámetros, se definan los límites de alerta para que aún se tenga tiempo suficiente para poder tomar medidas de seguridad y no en el momento en que los parámetros ya están fuera de especificaciones.

También se han incluido sistemas de alarma para alertar de inmediato cuando hay una situación fuera de especificaciones.

### **3.14 Generalidades del sistema HVAC.** (4,11)

La Calefacción, ventilación y aire acondicionado juegan un papel importante en el aseguramiento de la fabricación de productos farmacéuticos de calidad. Un buen diseño del sistema HVAC también proporcionará condiciones cómodas para los operadores.

El diseño del sistema HVAC influye en los diseños arquitectónicos con respecto a las posiciones de esclusas, portales y vestíbulos. Los componentes arquitectónicos tienen un efecto sobre las cascadas diferenciales de presión de la sala y el control de la contaminación cruzada.

Al mismo tiempo en el diseño también se contemplan 4 consideraciones importantes, las cuales son:

1. El suministro de aire en cuanto a volumen y limpieza debe de ser el adecuado para el área a la cual se destinará el sistema de aire.
2. Cuando el aire se introduzca debe de ser de una manera tal que se prevengan las aéreas estancadas donde las partículas tiendan a acumularse.
3. Se deben de seleccionar bien los equipos para lograr cumplir los requisitos de temperatura y humedad establecidos.

4. Suministrar la cantidad necesaria de aire para mantener los diferenciales de presión buscados.

La prevención de la contaminación y la contaminación cruzada es una consideración esencial del diseño del sistema HVAC. En vista de estos aspectos críticos, el diseño del sistema HVAC debería considerarse en la etapa de diseño de una planta de fabricación farmacéutica.

La temperatura, la humedad relativa y la ventilación deben ser apropiadas y no debería afectar negativamente la calidad de los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento, o el funcionamiento preciso de los equipos.

### **3.15 Calificación de instalación del sistema HVAC. (2,4)**

Para realizar la verificación de la instalación de todos los componentes del sistema HVAC de manera ordenada y sistemática se seguirán los pasos establecidos en el protocolo, en el cual estarán plasmados las pruebas necesarias para conocer que dicho sistema está instalado según lo establecido y cuenta con los todos los requerimientos necesarios para su funcionamiento.

#### **3.15.1 Componentes mayores de un sistema HVAC. (2,4)**

##### **3.15.1.1 Unidades manejadoras de aire (UMA)**

La unidad manejadora de aire (UMA) juega un papel importante en los sistemas de aire ambiental ya que permite tratar el aire a fin de controlar sus condiciones de acuerdo a las especificaciones para que sea suministrado a las áreas de producción.

Las unidades manejadoras de aire están integradas, como mínimo, de los siguientes elementos:

**Banco o sección de filtros:** los cuales van desde rejillas, pre-filtros, filtros de baja, mediana y alta eficiencia (HEPA). Los filtros de alta eficiencia (HEPA) son los componentes principales de las UMA ya que en estos es donde se da la mayor parte del trabajo que consiste en retener cualquier tipo de contaminante que pueda afectar la calidad del producto. Estos filtros son sometidos a pruebas de integridad una vez instalados, en un intervalo recomendado de cada 6 meses, pero no superior a 12 meses. El propósito de la ejecución de la prueba de integridad es asegurar que el medio filtrante, marco del filtro y el sello del filtro están libres de fugas. La sustancia seleccionada para las pruebas de integridad de los filtros HEPA no debe promover el crecimiento microbiano y el aerosol generado debe estar integrado por un número suficiente de partículas de tamaño controlado, debe medirse la concentración del aerosol antes del filtro y después del mismo. Las áreas correspondientes a clase A (ISO 5), B y C (ISO 7) deben contar como mínimo con filtros terminales HEPA de 99.97 % de eficiencia referidos a partículas de 0.3  $\mu\text{m}$ . En el caso de clase D (ISO 8) deben contar como mínimo con filtros de eficiencia de 95 % y para ISO clase 9 deben contar como mínimo con filtros de eficiencia de 85 %. (2)

La eficiencia es la capacidad de un filtro para eliminar partículas del aire. La Sociedad Estadounidense de Ingenieros de Calefacción, Refrigeración y Aire Acondicionado (ASHRAE) desarrolló un estándar para medir la eficacia del filtro. El estándar describe los procedimientos de prueba para clasificar los filtros en términos de su detención y eficiencia.

- **Detención:** Es la cantidad eliminada de polvo por los filtros en peso. Está se representa en términos de porcentaje. Debido a que las partículas grandes generalmente constituyen la mayoría del peso de las partículas retenidas, esto

genera que la cantidad de partículas de menor tamaño no sea del todo conocida, es por esto que los filtros con una detención menor al 90% no se utilizarán para áreas de clase A, B o C. (2)

- **Eficiencia:** Mide la capacidad del filtro para eliminar las partículas finas. La ASHRAE define las eficiencias en términos de porcentaje donde un filtro con una eficiencia entre 10-40% logra retener entre 20-40% partículas de 1 micra del aire, pero ninguna partícula de 0.3 y 0.5 micras. Mientras que, un filtro con una eficiencia entre 80-95% puede retener entre un 50-70% partículas de 0.3 micras. (2)

La capacidad de los filtros de eliminar las partículas se logra mediante diferentes mecanismos los cuales pueden actuar solos o en combinación para retener los contaminantes y que la calidad del aire sea la óptima para el uso requerido, estos mecanismos son:

- **Tamizado:** Las partículas más grandes que el tamaño de los poros del filtro quedarán retenidas en las fibras y no podrán pasar.
- **Impacto o Inercia:** Debido a la inercia con la que entran las partículas de contaminantes por la corriente de aire, impactan directamente en las fibras del filtro y quedan retenidas.
- **Intercepción:** El filtro cuenta con una serie de fibras las cuales están ordenadas de una manera tal que cuando las partículas entren con la corriente de aire estas choquen con una primera fibra que cambiará su dirección y esta las desviara a una segunda fibra donde quedará retenida.
- **Difusión:** Este mecanismo es únicamente para partículas menores a una micra, ya que la corriente de aire hace que las partículas logren tener una vibración, esta hace que las partículas impacten con las fibras del filtro y



queden retenidas en este. La efectividad de este mecanismo aumenta mientras disminuye el tamaño de partícula.

**Condensadores y serpentines:** componentes que permitan el control de la temperatura y humedad requerida en las áreas productivas ya sea para el enfriamiento o calentamiento del aire. Debe considerarse la posibilidad de usar humidificación para climas fríos o áridos o por el contrario deshumidificación para el control en áreas de baja humedad (producción de efervescentes).

**Ventiladores:** la selección de los ventiladores es crítica para mover la cantidad adecuada de aire controlado ya sea en la inyección, retorno o extracción y lograr la diferencial de presión requerida. Deben considerar los requerimientos y diseños necesarios para efectuar la selección de los ventiladores de tipo tapón/de pleno, ventiladores centrífugos o de otro tipo.

**Turbina / motores:** es necesario controlar el volumen de aire entregado a las áreas de producción, la selección del motor se efectuará de acuerdo con el caudal de aire requerido considerando el volumen del área a la que da servicio.

**Sistemas de extracción:** sistemas que regulan la salida del volumen de aire. El sistema toma el aire de retorno, de las áreas, por medio de rejillas conectadas a ductos especiales. Las rejillas se instalan en cantidad suficiente, ubicándose preferentemente en las partes bajas de las áreas y en sentido contrario a los difusores de inyección de aire, con el propósito de cumplir con los patrones de flujo de aire diseñados, permitiendo la homogenización de la calidad del aire y la ventilación adecuada. Los sistemas de aire pueden recircular una parte importante del volumen del aire ya acondicionado o desechar totalmente el aire, con el módulo de extracción e inyectar aire nuevo al 100 %, dependiendo del producto y tipo de proceso que se encuentre en las áreas a las que da servicio.

El aire puede ser recirculado hasta en una proporción del 80 % en las instalaciones donde se producen productos líquidos, semisólidos y en áreas asépticas. Mientras que en las áreas donde se realizan procesos o se manejan productos que representan un riesgo de contaminación el aire debe ser suministrado nuevo al 100 %. En los casos de productos de alta potencia o de alto riesgo los sistemas de ventilación, calefacción y acondicionamiento de aire (HVAC) deben ser independientes y dedicados.

#### **3.15.1.2 Sistema de distribución. (2)**

La configuración de distribución de los ductos debe permitir la ubicación y cantidad adecuada de los puntos de inyección de aire ambiental.

**Ductería:** existen aspectos a considerar para el diseño e instalación de la ductería de distribución tales como la integridad de los ductos ante la presión y volumen de aire en operación ya que es necesario garantizar la hermeticidad a fin de poder cumplir con parámetros tales como volumen de aire inyectado, número de cambios de aire por hora. Otros aspectos a considerar son el tipo de material del que deben ser fabricados.

**Difusores y extractores de aire:** estos dispositivos son importantes para la distribución de aire en las áreas de producción. La ubicación adecuada de dichos puntos es vital para suministrar el aire adecuadamente, la ubicación deficiente puede provocar zonas muertas con aumento en las partículas totales o un flujo de aire excesivo con turbulencia, no deseada. La elección de materiales de estos debe ser compatible con los materiales de construcción requeridos en el área de producción.

### **3.15.2 Pruebas a realizar para la Calificación de Instalación del sistema HVAC. (2,4)**

**Descripción del sistema a instalar:** Se debe de realizar inicialmente una descripción general de la función del sistema a instalar.

**Verificación de componentes mayores de acuerdo a los manuales técnicos:** Esta parte de la calificación de instalación del sistema HVAC tiene como propósito verificar la instalación correcta y de acuerdo a la documentación técnica aprobada de cada uno de los componentes mayores, componentes menores y accesorios del sistema.

Durante la verificación se generan las evidencias que servirán de soporte para aceptar el sistema y continuar con la etapa de calificación de operación o para reportar desviaciones o incumplimiento con respecto al diseño y sus especificaciones.

Con la información técnica que describe la estructura del Sistema de Ventilación, Calefacción y Acondicionamiento de aire (HVAC) se construye una lista de verificación que incluye la descripción de cada uno de los componentes mayores, componentes menores y accesorios; los puntos que se verifican, el método de verificación, los valores numéricos de medidas y variables físicas que apliquen, así como la especificación que deben de cumplir.

Cada sistema HVAC es diferente, de tal manera que esta parte del protocolo tiene que ser desarrollada de manera especial en cada empresa y en cada sistema que vaya a ser calificado.

**Descripción de los equipos de apoyo:** Se recomienda realizar una descripción de los equipos que darán soporte al sistema.

**Control de la documentación:** Se debe hacer un listado de los documentos relacionados con el sistema HVAC y verificar que la documentación corresponde al sistema, así como los planos indicados.

Todos los documentos aplicables y existentes del sistema deben ser localizados, listados y verificados. Los documentos deberán estar completos y se deberá de anexar los documentos que considere necesarios en cada caso.

Al mismo tiempo se deben de crear tablas de verificación de los documentos proporcionados por el fabricante el cual incluya los más básicos como el manual de instalación, manual de operación y manual de mantenimiento, lista de repuestos, diagramas y fotos del sistema donde indique sus partes principales, planos eléctricos, etc.

También es esencial crear una tabla de verificación de documentos generados por el laboratorio la cual contenga la respectiva verificación de un plan de mantenimiento preventivo, plan de calibración, procedimientos de limpieza, procedimientos de operación, registro de capacitación y entrenamiento del personal involucrado en el sistema, así como también planos de ubicación.

**Especificaciones de los servicios:** Listar las especificaciones de los servicios requeridos por el sistema y comparar los valores obtenidos en el lugar de la instalación con dichas especificaciones.

**Evaluación de las condiciones ambientales:** Listar las especificaciones de temperatura y humedad relativa, que debe de tener el área suministrada por el sistema HVAC, así como cualquier requerimiento adicional que dependerá de la clasificación de dicha área como por ejemplo niveles de partículas, presión diferencial y cambios de aire por hora. Al mismo tiempo se realizará una verificación diaria de estas condiciones mientras se evalúe la instalación del sistema para determinar si no hay variaciones significativas que pudieran llegar

a afectar en un futuro la calidad del producto que se fabrique en esa área. Estas especificaciones deben de cumplir con lo requerido en su instalación y con lo exigido por la normativa vigente.

**Instrumentación:** Indicar los instrumentos asociados con el sistema, tales como indicadores, sensores, registradores, controladores, válvulas, etc. Y verificar que se encuentren instalados correctamente. Además, indicar cuales son susceptibles de calibración, según se indica en el Procedimiento General de Calibración de Instrumentos vigente. Como también se deben anexar los certificados de calidad metrológica de aquellos definidos como críticos y también definir brevemente el funcionamiento de los instrumentos en el anexo correspondiente.

Los instrumentos deben ser instalados con su código y ubicación.

**Planos relacionados al sistema HVAC:** Se debe de realizar una verificación de los siguientes planos relacionados al sistema HVAC:

- Planos de clasificación de áreas
- Planos de localización del sistema HVAC tal como fue construido (*As built*).
- Planos de recorridos de ductos tal como fueron construidos (*As built*).
- Planos de difusores y rejillas
- Planos de localización de manómetros de presión diferencial.
- Planos o diagramas de zonificación de UMA (a que área abastece cada UMA).
- Planos de presión diferencial y dirección de flujo de aire.

**Descripción del sistema de control:** Debe de realizarse una descripción completa y fácil de entender del sistema de control del sistema HVAC en donde

solo las personas autorizadas para tener acceso al manejo de este sistema puedan apoyarse al momento de operarlo.

**Descripción del sistema de alarmas:** realizar una descripción del sistema de alarmas el cual su función no es evitar una situación anormal, sino que un sistema de alarma es capaz de advertir acerca de esa situación anormal que pudiera estar sucediendo y que pudiera evitar complicaciones a futuro en nuestro sistema HVAC.

**Lista de no conformidades:** documentar las no conformidades encontradas durante la Calificación de la Instalación y clasificarlas como Significativas (S) y No Significativas (NS) y seguir el proceso establecido según el Procedimiento Estándar de Manejo de no Conformidades o desviaciones generado por el Laboratorio Fabricante.

### **3.16 Calificación de operación. (2)**

La Calificación de operación se ha definido como la etapa de validación en la que se documenta la demostración de que el Sistema de Ventilación, Calefacción y Acondicionamiento de aire (HVAC) funciona de acuerdo al diseño aprobado de manera consistente. En esta calificación se realizan pruebas correspondientes a la operación del sistema HVAC, estas pruebas son específicas y dependen del tipo y características del sistema y sus componentes, para confirmar que funcionan adecuadamente. Las referencias principales para establecer los criterios de aceptación son las especificaciones e indicaciones señaladas en el manual técnico del fabricante del sistema.

Para desarrollar las actividades de la calificación de operación de una manera sistemática y ordenada se genera un protocolo específico, el cual después de haber sido revisado y aprobado se usará como base para emitir el reporte de calificación de operación que incluye los resultados y las evidencias de la

realización de actividades, así como el dictamen. Como parte del protocolo se diseñan listas de comprobación donde se detallan las pruebas que serán realizadas, su metodología, equipo de medición necesario, instrucciones especiales, especificaciones y límites para las diferentes variables que son medidas y reportadas.

Durante las actividades de verificación se generan las evidencias que servirán de soporte para aceptar el sistema y continuar con la etapa de calificación de desempeño o para reportar desviaciones o incumplimiento con respecto al funcionamiento y sus especificaciones.

Las verificaciones que se llevan a cabo como parte de las actividades de la calificación de operación son las siguientes:

1. Verificación de Funcionamiento del Sistema de control.
2. Verificación de la unidad manejadora de aire (UMA).
3. Verificación del Sistema de calentamiento de aire.
4. Verificación del Sistema de enfriamiento de aire.
5. Verificación del Sistema de Humidificación.
6. Verificación del Sistema de des-humidificación.
7. Verificación de alarmas y seguridad.
8. Prueba de integridad de filtros HEPA.
9. Verificación de la operación de los instrumentos de medición.
10. Verificación del funcionamiento de los sistemas y servicios que alimentan al HVAC.
11. Pruebas de arranque y paro.
12. Inspección general del sistema operando.

**Prueba de filtros. (2)**

Las pruebas de funcionamiento de filtros pueden realizarla tanto el fabricante como el laboratorio que los utilizaran.

Los cuatro métodos más comunes de pruebas de filtros son los siguientes:

**- Prueba DOP:**

Un contaminante sintético que se usa a menudo para probar filtros de alta eficiencia es compuesto de gotitas atomizadas de di-octil-ftalato caliente (DOP). Los filtros de alta eficiencia utilizados en salas limpias se someten a una prueba de penetración DOP para determinar el porcentaje de partículas que pasan a través del filtro.

DOP tiene un tamaño de partícula medio bastante constante de aproximadamente 0.2 a 0.3 micras. La penetración o la eficiencia de un filtro se ven fuertemente afectada por el tamaño de partícula del aerosol de prueba. Un pequeño cambio en el tamaño de partícula puede tener un efecto significativo en penetración. Cuanto menor es la partícula, menor es la eficiencia hasta que la máxima penetración de tamaño de partícula es alcanzada. La penetración también se ve afectada por la tasa de flujo de aire. Cuanto mayor es la tasa de flujo de aire, mayor es la penetración.

**- Pruebas de dos flujos**

Un filtro que pasa esta prueba es tan bueno como un filtro escaneado, ya que mediante este ensayo se asegura que el filtro no contenga ninguna fuga. En esta el filtro es sometido al reactivo DOP caliente al 100% del flujo nominal y también sometido al 20% del flujo estimado. La prueba del 100% mide la



eficacia del filtro mientras que la prueba de flujo del 20% mide la penetración en el flujo más bajo e indica la presencia de fugas.

- **Prueba de escaneo**

La prueba de escaneo se usa únicamente como prueba de fugas y se aplica solo a Filtros absolutos que ya pasaron la prueba de eficiencia DOP y tienen una penetración de menos de 0.03%. Esta prueba no solo mide fugas individuales, sino que también las localiza. En la prueba de escaneo se utiliza el humo frío de DOP.

- **Prueba de laser**

Las pruebas estándar de filtros utilizando fotómetros para medir la eficiencia y para escaneo de fugas por poros cuando aún es válido

### **3.17 Calificación de desempeño. (2,4)**

La Calificación de desempeño se ha definido como la etapa de validación en que se genera la evidencia documentada de que el Sistema de Ventilación, Calefacción y Acondicionamiento de aire (HVAC) se desempeña de acuerdo a los requerimientos del usuario y al diseño aprobado, de manera consistente. En esta calificación se corren pruebas para demostrar que el sistema genera el ambiente de trabajo en las áreas de proceso y auxiliares, de acuerdo a las especificaciones y criterios de aceptación aprobados.

A este tipo de estudios también se le ha denominado Calificación de las áreas y consiste, fundamentalmente en la realización de pruebas que miden y demuestran el cumplimiento de las especificaciones y criterios de aceptación establecidos en el diseño para el satisfacer los requerimientos del usuario, los técnicos y los regulatorios.

Para desarrollar las actividades de la calificación de desempeño de una manera sistemática y ordenada se genera un protocolo específico, el cual después de haber sido revisado y aprobado se usará como base para emitir el reporte de calificación de desempeño que incluye los resultados y las evidencias de la realización de actividades, así como el dictamen.

Como parte del protocolo se diseñan cuadros de resultados donde se documentan los resultados de las pruebas que se realizan, su metodología, equipo de medición necesario, instrucciones especiales, especificaciones y límites para las diferentes variables que son medidas y reportadas.

Durante las actividades de monitoreo y medición se generan las evidencias que servirán de soporte para aceptar el sistema o para reportar desviaciones o incumplimiento con respecto al desempeño y sus especificaciones.

Estas pruebas están orientadas a evaluar la calidad del aire, por un lado, y a retar el funcionamiento y recuperación de los parámetros establecidos, bajo condiciones especiales y poner en evidenciar la robustez del sistema.

La siguiente lista corresponde a las pruebas que forman parte de la calificación de desempeño:

1. Conteo de partículas no viables.
2. Conteo de partículas viables.
3. Flujo de aire.
4. Velocidad de aire.
5. Cálculo de cambios de aire.
6. Presión diferencial.
7. Cascada de presión.
8. Integridad de filtros HEPA.

9. Temperatura.

10. Humedad relativa.

11. Retos y pruebas de recuperación de condiciones.

### **Conteo de partículas totales**



**Figura N°1. Equipo contador de partículas.**

En un área de fabricación farmacéutica es primordial mantener un control de las partículas no viables que se generan por diferentes fuentes y que pudieran llegar a afectar la calidad del producto, es por esto que el aire que ingresa por el sistema HVAC tiene que ser filtrado a su ingreso a las áreas de fabricación, siendo este uno de los procesos más importantes para garantizar la remoción de partículas con la ayuda de filtros de alta eficiencia colocados dentro del sistema.

El conteo de partículas consiste en evaluar la cantidad de partículas mayores a 0.5 y menores a 5.0  $\mu\text{m}$  presentes en el ambiente de las áreas y zonas controladas y compararlas con las especificaciones establecidas de acuerdo a la clasificación de las áreas o zonas limpias. Se utiliza un contador de partículas con registro o impresión directa de datos, calibrado. Para la clasificación de áreas se deben emplear contadores de partículas portátiles con tubo de muestreo de corta longitud, debido que la velocidad de precipitación de partículas mayores o

iguales a  $5.0\mu\text{m}$  es relativamente alta, por lo que en un sistema remoto de muestreo con longitudes largas de tubería estas podrían no cuantificarse. En sistemas de flujo de aire unidireccionales deben emplearse probetas isocinéticas.

Se deben realizar mediciones por triplicado y tanto en condiciones estáticas como dinámicas. El número de puntos a muestrear se define calculando la raíz cuadrada de la superficie del área.

La calificación inicial o posterior a un cambio debe realizarse en tres momentos o días consecutivos, en el caso de monitoreo de seguimiento o verificaciones un muestreo es suficiente, siempre y cuando se compruebe que las prácticas del mantenimiento del estado validado han sido seguidas. El conteo de partículas se realiza a nivel de los filtros terminales y difusores y posteriormente a nivel del área de trabajo.

En los filtros terminales se monitorea lentamente la periferia interna del filtro y la unión con el marco esto con el propósito de detectar cualquier fuga de aire no filtrado, la matriz del filtro se monitorea lentamente dividiendo la superficie en cuadrantes para tener datos que permitan identificar variaciones significativas o presencia de fuga. La distancia del tubo de muestreo al filtro debe ser de 2 a 3 cm. Los datos generados se reportan directamente y se calculará el promedio de cada punto muestreado. El promedio debe cumplir las especificaciones señaladas en la tabla. Si se encuentran valores individuales fuera de estos límites debe confirmarse que no corresponden a una fuga y si es así pueden incorporarse al cálculo del promedio. En caso de presencia de fugas de aire no filtrado el filtro debe ser remplazado.

### **Conteo de partículas viables**



**Figura N°2. Equipo contador de partículas viables.**

Consiste en realizar muestreos microbiológicos para evaluar la presencia de bacterias y hongos en la atmosfera generada por el sistema de aire. Este análisis consiste en realizar el monitoreo utilizando equipo de muestreo dinámico, que mide la cantidad de aire que será evaluado o por medio de exposición de placas con medios de cultivo específicos para bacterias y para hongos, en este caso el tiempo de exposición deberá ser controlado y reportado, no siendo menor de 30 min ni mayor de 4 h. Las placas de exposición deberán tener un tamaño estandarizado, procurando que sean de 9 cm de diámetro. Estas placas y los dispositivos con medio de cultivo de los equipos de muestreo cinético se incuban en agar de soya tripticaseína de 30 a 35 °C por 72 h cuando sólo se emplee para bacterias o de 30 a 35 °C por 48 h cuando lo emplee tanto para bacterias como para hongos seguido de 20 a 25 °C por 72 h y se reportan los resultados los cuales se reportan directamente en el protocolo y se calcula el promedio de cada punto muestreado.

En los requisitos de usuario deberán considerarse el cumplimiento de lo establecido en la norma ISO 14644 para la calificación de desempeño y las pruebas de monitoreo indicadas en el Apéndice normativo A de la NOM-059-SSA1-2015.

Las cuales indican que el promedio debe cumplir las especificaciones señaladas en la tabla N°2.

Si se encuentran valores individuales fuera de estos límites debe confirmarse que no corresponden a una fuga o presencia de fuentes de contaminación microbiológica, si es así pueden incorporarse al cálculo del promedio.

En caso de presencia de microorganismos fuera de límites se debe realizar una sanitización especial en el área contaminada y muestreos complementarios para confirmar que el nivel de contaminación ha sido controlado.

**Tabla N°2. Cantidad permitida de Unidades Formadoras de Colonia por cada clase de área <sup>(9)</sup>.**

Clasificación	UFC/ m3	UFC/placa
Clase A/(ISO-Clase 5)	< 1/m3	< 1/placa
Clase B	< 10/m3	< 5/placa
Clase C/(ISO-Clase 7)	< 100/m3	< 50/placa
Clase D/(ISO-Clase 8)	< 200/m3	< 100/placa
ISO-Clase 9	N.A	N.A

### Flujo de aire



**Figura N°3. Equipo verificador de flujo de aire (generador de humo o niebla).**

Dado que los patrones de flujo pueden influir en los niveles de contaminación de partículas ambientales de manera significativa se deben realizar una serie de pruebas que ayuden a conocer dichos patrones y demostrar que están bajo control.

El flujo de aire puede ser unidireccional, vertical u horizontal, no unidireccional o turbulento, por lo tanto, es muy importante probar y conocer estos patrones. El flujo unidireccional se genera, principalmente de manera directa de los filtros HEPA terminales o de dispositivos que direccionan el aire de manera especial, este debe recorrer el espacio suficiente para proteger el producto y proceso que se encuentra en su trayectoria, ya sea vertical u horizontal.

En el método que demuestra la dirección del flujo de aire se utiliza un generador de humo o niebla el cual se esparce en el área deseada y se observa la trayectoria que le da la corriente de aire filtrado, esta prueba debe ser filmada con video para obtener la evidencia que documenta tanto la trayectoria como la distancia que recorre el aire en una sola dirección. También se pueden utilizar

otros métodos instrumentales que se basan en las características físicas de las corrientes de aire para visualizar y demostrar el patrón de flujo del aire.

### Velocidad del aire



**Figura N°4. Anemómetro.**

Esta prueba consiste en realizar mediciones con el equipo adecuado cuyo anemómetro debe estar calibrado y obtener directamente del equipo los datos, sin modificación, para que quede documentada la información generada. En el caso de los filtros HEPA terminales las mediciones se hacen definiendo cuadrantes y monitoreando puntos fijos de cada uno, las mediciones se hacen por triplicado en cada punto y se promedian. Es importante que, si se detecta algún punto con valores atípicos, se repitan mediciones y se inspeccione el filtro comprobando que no corresponden a puntos de fuga o zonas de baja filtración. En el caso de los difusores de inyección aire se mide la velocidad del aire, dividiendo el difusor en zonas y tomando puntos que representen un muestreo completo, las mediciones se hacen por triplicado en cada punto y se promedian. La distancia del tubo del sensor al filtro HEPA terminal o a la superficie del difusor debe ser entre 2 o 3 cm para tener resultados consistentes. La velocidad del aire



unidireccional debe encontrarse en el rango de  $0.45 \text{ m/s} \pm 20 \%$ , en el caso del filtro HEPA terminales.

### **Cálculo de cambios de aire**

Con los datos de la velocidad del aire y la superficie de los filtros HEPA terminales y/o de los difusores de inyección de aire se puede calcular la cantidad de aire que ingresa al área por unidad de tiempo, es decir se puede tener el dato de metros cúbicos de aire por segundo ( $\text{m}^3$  de aire/s) si relacionamos este dato con el volumen del área que se está estudiando, es decir largo por ancho por alto del cuarto, obtendremos la relación del número de veces que el volumen del cuarto se llena con el aire inyectado por unidad de tiempo. El resultado de este cálculo se reporta en número de cambios de aire por hora y debe cumplir con los valores establecido en la tabla N°3. En caso de que alguna área este fuera de la especificación establecida deberá realizarse el balanceo del sistema de aire y corregirlo.

**Tabla N°3. Cantidad de cambios de aire por hora.**

Clase	Cambios de aire por hora
Clase A (ISO-Clase 5)	N.A
Clase B	20 - 50
Clase C (ISO-Clase 7)	20 - 50
Clase D (ISO-Clase 8)	10 - 20
ISO-Clase 9	N.A

## **Presión diferencial**

El propósito de la prueba de presión diferencial es verificar la capacidad del sistema de cuartos limpios para mantener el diferencial de presión especificado entre las instalaciones limpias y sus áreas relacionadas. La prueba de presión diferencial se debe realizar después de que la instalación ha cumplido con los criterios de aceptación para la velocidad de flujo de aire o el volumen, la uniformidad del flujo de aire y otras pruebas aplicables. Esta prueba se aplica en cada uno de los tres estados de las instalaciones (nueva, estática y dinámica) y debe ser repetida en tiempos regulares como parte del programa de monitoreo de la planta. De hecho, es recomendable que existan manómetros de presión diferencial instalados de manera permanente en las áreas que requieren esta prueba.

Es muy importante realizar estas pruebas, asegurándose que todas las puertas se encuentran cerradas, entre el área limpia y las áreas que forman su ambiente de proceso periférico. Los datos deben ser medidos y registrados directamente por instrumentos de medición, los cuales deben estar calibrados.

Los reportes deben incluir como mínimo la siguiente información:

- Tipo de prueba y condiciones de medición
- Código o designación de cada instrumento de medición usado y su estatus de calibración
- Clase de limpieza de los cuartos
- Punto de localización de la medición
- Estado de ocupación de las instalaciones

**Tabla N°4. Variaciones de las presiones diferencial con respecto a cada área. (9)**

Clasificación	Presión diferencial
Clase A/(ISO-Clase 5)	> 15 Pa con respecto a cuartos adyacentes
Clase B	> 15 Pa Flujo en cascada
Clase C/(ISO-Clase 7)	> 10 Pa Flujo en cascada
Clase D/(ISO-Clase 8)	> 5 Pa presión negativa o positiva dependiendo del diseño del área o esclusa
ISO-Clase 9	Presión negativa con respecto a áreas controladas y presión positiva con respecto a áreas no clasificadas

### **Cascada de presión**

Esta prueba tiene como propósito demostrar y documentar que el aire fluye desde el área más limpia y presión más alta hacia la de presión más baja y menor clasificación de limpieza, pasando por esclusas y cuartos de diferente clasificación y presión diferencial. El rol principal de las esclusas de aire es proporcionar un mecanismo efectivo para evitar la contaminación por partículas ambientales y mantener el grado de presión diferencial entre cuartos de diferente clasificación. Las esclusas de aire pueden evitar que la presión diferencial entre los cuartos baje a cero cuando se abran las puertas entre las áreas con diferente clasificación de limpieza.

Son comunes tres tipos principales de arreglos de presión de esclusas de aire:

- **Cascada:** el aire fluye desde el área de presión más alta por la esclusa de aire hasta el área de presión más baja.
- **Burbuja:** la esclusa de aire está a la presión más alta: el aire fluye desde la esclusa hacia el área limpia y el corredor o cuarto contiguo.
- **Pozo:** la esclusa de aire está a la presión más baja; el aire fluye desde el área limpia y del corredor, o cuarto contiguo, hacia la esclusa.

La especificación de presión diferencial de las esclusas debe estar definida desde el diseño y ser verificada como un punto crítico en la calificación de desempeño de la instalación, al igual que debe cumplir con el esquema aprobado en el diseño de la instalación.

### **Temperatura**

El propósito de esta prueba es demostrar la capacidad del sistema de manejo de aire (HVAC) para mantener la temperatura del aire controlada, dentro de los límites establecidos o dependiendo de los requerimientos del producto y proceso.

La temperatura debe medirse en cada una de las zonas de las áreas controladas, los sensores deben ser colocados en el punto de monitoreo designado a la altura del nivel de trabajo y debe medirse suficiente tiempo para permitir la estabilización del sensor y poder tener lecturas de la temperatura real de cada punto.

Todas las lecturas de temperatura deben ser registradas de manera directa por el equipo de monitoreo, siendo el periodo del monitoreo de por lo menos una hora y la frecuencia de lecturas cada minuto.

Las áreas de trabajo deben dividirse de acuerdo al proceso y seleccionar aquellas que tengan impacto en el mismo, para que se pueda registrar el perfil térmico a lo largo de los periodos de producción.

Es importante seleccionar el punto donde se colocará el sensor de temperatura evitando colocarlo cerca de partes de equipos que generen calor y nunca colocarlos a nivel de piso.

**Tabla N° 5 Temperatura adecuada para cada área.**

Clase	Temperatura
Clase A (ISO-Class 5)	18 - 25 °C
Clase B	18 - 25 °C
Clase C (ISO-Class 7)	18 - 25 °C
Clase D (ISO-Class 8)	18 - 25 °C
ISO-Class 9	18 - 25 °C

### **Humedad relativa**

El propósito de esta prueba es demostrar la capacidad del sistema de manejo de aire (HVAC) para mantener la humedad relativa del aire controlada, dentro de los límites establecidos.

La humedad relativa debe medirse en cada una de las zonas de las áreas controladas. Los sensores deben ser colocados en el punto de monitoreo designado a la altura del nivel de trabajo y debe medirse durante suficiente tiempo

para permitir la estabilización del sensor y poder tener lecturas de la humedad real de cada punto.

Las lecturas de humedad relativa deben ser registradas de manera directa por el equipo de monitoreo, siendo el periodo del mismo de por lo menos una hora y la frecuencia de lecturas cada minuto.

Las áreas de trabajo deben dividirse de acuerdo al proceso y seleccionar aquellas que tengan impacto en el mismo, para que se pueda registrar el perfil de humedad relativa a lo largo de los periodos de producción.

Es importante seleccionar el punto donde se colocará el sensor de humedad relativa evitando colocarlo cerca de partes de equipos que generen calor y nunca colocarlos a nivel de piso.

**Tabla N°6. Humedad relativa adecuada por cada área.**

Clase	Humedad
Clase A (ISO-Class 5)	30 - 65%
Clase B	30 - 65%
Clase C (ISO-Class 7)	30 - 65%
Clase D (ISO-Class 8)	30 - 65%
ISO-Class 9	30 - 65%

### **Mantenimiento del estado validado**

Al hablar de todas las fases por las que debe de someterse a evaluación un sistema HVAC para considerarse calificado y validado es necesario hablar del mantenimiento de este estado.

Para considerar confiable un Sistema de Ventilación, Calefacción y Acondicionamiento de aire (HVAC), debe, primero, haber sido diseñado correctamente, construido e instalado de acuerdo al diseño aprobado, entregado y verificado de manera completa y oportuna, haber sido calificado antes de iniciar su utilización en procesos y sobre todo, haber desarrollado la infraestructura técnica, de administración y de documentación que permita mantener y evidenciar el funcionamiento del sistema de manera permanente y confiable de tal manera que se asegure su aptitud para el uso previsto continuamente.

Contar con un sistema de mantenimiento, significa que se conservan las condiciones físicas y funcionales de cada componente del sistema de Ventilación, Calefacción y Acondicionamiento de aire (HVAC) de manera permanente, apegándose de manera sistemática a planes y programas organizados, teniendo como base las especificaciones técnicas de todos los componentes y accesorios, los manuales del fabricante e instalador del sistema, procedimientos, instructivos, registros y la participación de personal capacitado y calificado para ejecutar todas las actividades incluidas en dichos planes y programas.

La calificación del personal es un factor muy importante en la operación y conservación del sistema de aire (HVAC), por lo que es necesario que esté organizada bajo un programa de capacitación, entrenamiento y evaluaciones periódicas del personal relacionado, directa o indirectamente con este sistema.

Esto asegura, junto con la supervisión continua, que el sistema es operado, monitoreado y mantenido solo por personal experto en el tema.

Teniendo el sistema controlado y con el estatus de calificado el monitoreo de sus parámetros operativos, de desempeño y de su utilización se vuelve esencial. Este monitoreo depende en gran medida de los datos que generan los instrumentos de medición, los cuales deberán de ser calibrados bajo un programa estricto. Los datos que generan las pruebas de laboratorio que miden el desempeño del sistema y los datos de los usuarios de las áreas de proceso, relacionados con las condiciones ambientales de las áreas a las que da servicio el sistema de aire también son parte fundamental del monitoreo. En áreas clase A (ISO-5) y B, el monitoreo del conteo de la concentración partículas mayor o igual a  $5.0 \mu\text{m}$  tiene un significado particular como una herramienta de diagnóstico para detectar fallas de manera temprana. La indicación ocasional de conteo de partículas menores o iguales a  $5.0 \mu\text{m}$  pueden ser conteos falsos debidos a ruido electrónico, interferencia luminosa (luz perdida), coincidencia, etc. Sin embargo, el conteo consecutivo o regular de bajos niveles es un indicador de un evento de posible contaminación y debe ser investigado. Tales eventos podrían indicar una falla temprana del sistema HVAC, falla del equipo de llenado o también ser diagnóstico de prácticas inadecuadas durante el montaje del equipo y operaciones rutinarias.

Los elementos considerados consumibles del sistema, como filtros, pre-filtros, así como las partes móviles que se deterioran con el uso continuo, como bandas y empaques, tienen que ser reemplazados periódicamente basándose en la inspección periódica del sistema y de estos elementos de manera especial.

Cuando se realicen reemplazos de elementos importantes del sistema, como filtros HEPA, partes del ventilador u otros componentes mecánicos o del sistema



de control, procede realizar las pruebas correspondientes que demuestren que la condición de “calificado” se conserva.

Cuando se planean modificaciones al diseño, estructura o modelo de los componentes mayores, procede organizar y documentar el proyecto a través del sistema de control de cambios de la empresa, de tal manera que el ciclo de vida del sistema de Ventilación, Calefacción y Acondicionamiento de aire (HVAC) se inicia nuevamente.

El sistema de CAPA de la empresa debe ser aplicado cuando se lleguen a presentar fallas o desviaciones que impacten la operación o desempeño del sistema. La documentación relativa a las fallas o desviaciones, las acciones correctivas y los planes de prevención deben de estar disponibles y completos para dar apoyo y soporte al mantenimiento del estado validado del sistema. La evaluación periódica que se realiza con las auditorías técnicas internas, permite tener un diagnóstico oportuno del estado que guarda la estructura técnica, operativa y administrativa del sistema, a partir del cual se toman las acciones correspondientes para conservar el sistema de Ventilación, Calefacción y Acondicionamiento de aire (HVAC) bajo control.

**CAPITULO IV**  
**DISEÑO METODOLOGICO**

## 4.0 DISEÑO METODOLÓGICO

### 4.1 TIPO DE ESTUDIO

#### 4.1.1 Bibliográfico:

Para la realización de la presente investigación se recolectó, evaluó y reviso información referente al tema; para ello se utilizaron normas nacionales, internacionales, libros oficiales y tesis de grado.

#### 4.1.2 Prospectivo:

Los protocolos se elaboraron como guía orientativa e introductoria, para estudiantes, técnicos y profesionales interesados en la calificación de un sistema de aire para producción de medicamentos líquidos no estériles.

### 4.2 INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA.

Para la realización de esta investigación se revisó y recopiló información bibliográfica de las siguientes bibliotecas:

- Dr. Benjamín Orozco de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- Central de la Universidad de El Salvador (UES).
- Central de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM).
- Búsqueda en Internet (Bibliotecas virtuales de las diferentes universidades).

La investigación se realizó tomando como referencia las siguientes normativas:

- "Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso humano. Buenas Prácticas de

Manufactura para la Industria Farmacéutica.<sup>(2)</sup> en su numeral 16 resalta la importancia de la calificación para cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura, a fin de que los medicamentos cumplan con eficacia, eficiencia y seguridad terapéutica.

- “Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos”<sup>(1)</sup> la cual contiene información sobre calificación de sistemas de aire para llevar a cabo este trabajo de investigación.
- Guía de la OMS sobre los requisitos de las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF)<sup>(3)</sup> donde se tomaron directrices que se plasmaron en los protocolos.

#### **4.3 IDENTIFICACION Y DESCRIPCION DE LAS PRUEBAS REQUERIDAS PARA LLEVAR A CABO LA CALIFICACION DE INSTALACION, OPERACIÓN Y DESEMPEÑO DEL SISTEMA HVAC.**

Se diseñó un formato de cuadro con el fin de establecer y describir las pruebas a implementar en los protocolos de calificación de instalación, operación y desempeño del Sistema de Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado (HVAC) para una planta de producción de líquidos no estériles.

**Cuadro N° 1. Formato para la identificación y descripción de pruebas necesarias para la calificación de instalación, calificación de operación y calificación de desempeño**

CALIFICACION DE INSTALACION/OPERACIÓN/DESEMPEÑO DEL SISTEMA HVAC			
PRUEBA	DESCRIPCION	ESPECIFICACION	REFERENCIA

#### **4.4 ELABORACIÓN DE FORMATO GENERAL DE PROTOCOLOS<sup>(3)</sup>.**

Posterior a la identificación de las pruebas se procedió a elaboración de los protocolos, tomando en cuenta el formato propuesto en el anexo N°7:

**Encabezado del protocolo:** acorde a las Buenas Prácticas de Documentación el encabezado debe estar presente en todas las páginas del protocolo y está compuesto por: logo de la empresa, nombre de la empresa, título del protocolo, numeración de página del tipo “x de y”, referencia, edición, vigencia del documento, código del documento del tipo numérico o alfanumérico, fecha de emisión del documento, fecha de redacción del documento.

**Introducción:** consta de una programación con fecha de inicio y fecha de finalización, el motivo de la calificación y la sección de aprobaciones la cual está en pie de página.

**Objetivos:** escritos en infinitivo en ellos se expresa la finalidad de la calificación de instalación, operación y desempeño del sistema de aire.

**Alcance:** define los aspectos que abordan los diferentes protocolos para la realización de las calificaciones.

**Prerrequisito de calificación:** enuncia los requisitos previos a la realización de la calificación, el incumplimiento a uno de estos debe ser solventado antes de iniciar la implementación del protocolo.

**Responsabilidades:** consta de la descripción de la responsabilidad del personal a cargo de cada una de las etapas de la calificación.

**Bibliografía:** enlista los documentos utilizados para la realización de la calificación.

**Descripción del sistema HVAC:** Describe las partes principales de la que está compuesto el sistema HVAC.

**Pruebas:** consta de las pruebas predefinidas en los cuadros N°2, N°3 o N°4 dependiendo del protocolo que se ejecuta. Donde cada prueba incluye la descripción de la prueba, instrumentos a usar y materiales.

**Especificación:** se brindan los rangos de aceptación de todas las pruebas que se han mostrado en los protocolos.

**Instrumentos de medición:** cuenta con el nombre del instrumento a utilizar en la prueba, serie, modelo, código interno, método de calibración, fecha de calibración.

**Resultados:** consta de un cuadro donde se plasman los resultados obtenidos en las pruebas.

**Criterios de recalificación:** consta de criterios predefinidos para considerar si el sistema se tiene que recalificar.

**Anexos:** Se colocaron todas las imágenes, documentos, cálculos, tablas, etc, con el fin de crear una sección que sirve de respaldo para contar con información extra.

#### **4.5 ELABORACIÓN DE INFORME DE RESULTADOS DE CALIFICACIÓN<sup>(3)</sup>.**

Se elaboró un formato de informe de resultados siguiendo las directrices que proporciona la Organización Mundial de la Salud<sup>(3)</sup> sirve como evidencia documental de la ejecución de cada etapa de calificación, que contendrá las siguientes partes enlistadas en el Anexo N°8:

**Encabezado del informe:** acorde a las Buenas Prácticas de Documentación el encabezado debe estar presente en todas las páginas del protocolo y está compuesto por: logo de la empresa, nombre de la empresa, título de documento, numeración de páginas del tipo x de y, referencia, edición, vigencia de documento, código de documento, fecha de emisión del documento y fecha de revisión del documento.

**Fechas de inicio y finalización de la calificación:** Consta de la fecha inicial de la calificación, como también de la fecha de finalización.

**Resumen de la calificación:** Consta de un breve resumen de lo que se realizó en cada calificación. Debe hacer referencia al protocolo de calificación.

**Resultados:** Consta de los datos obtenidos de cada prueba realizada en la calificación en un cuadro resumen.

**Desviaciones:** Consta de las desviaciones que se tuvieron durante la realización de la calificación.

**Justificación de la aceptación de la desviación:** Se describe el motivo de la aceptación de la desviación.

**Impacto sobre el sistema:** Se detalla el impacto que la desviación aceptada provocará al sistema.

**Conclusiones:** En ellas está escrito de forma resumida todos los datos de la calificación, así como el dictamen final de cada etapa, enfatizando si el sistema

está calificado o no calificado y deberá reiniciar desde cero después de tomar las medidas correctivas.

**Dictamen:** Al haber analizado los resultados de la calificación y comparado contra las especificaciones predefinidas se deberá colocar el dictamen de **“CALIFICADO”** o **“NO CALIFICADO”**.

**Aprobaciones:** En esta sección se mencionan las personas encargadas de elaborar, revisar y aprobar el informe de calificación.



## **CAPITULO V**

### **RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS**

## **5.0 RESELTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS**

Para la elaboración del presente trabajo de investigación, inicialmente se investigó en los diferentes medios electrónico y físicos existentes, como lo es la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, la Norma Obligatoria Mexicana 059, Reglamento Técnico Centro Americano, etc, todo lo relacionado a la calificación de instalación, operación y desempeño del Sistema de Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado, posteriormente se recopilaron en los cuadros N°2, N°3 y N°4 las pruebas con sus respectivas especificaciones con el fin de utilizarlos como guía para la elaboración de los protocolos.

### **5.1 IDENTIFICACION Y DESCRIPCION DE LAS PRUEBAS REQUERIDAS PARA LLEVAR A CABO LA CALIFICACION DE INSTALACION, OPERACIÓN Y DESEMPEÑO DEL SISTEMA HVAC.**

Para la recopilación de las pruebas a implementar en la calificación de instalación, operación y desempeño se elaboraron 3 cuadros, uno por cada calificación a implementar. En cada cuadro se describen cada uno de los elementos o requerimientos de interés utilizados a la hora de verificar que el sistema HVAC cumple con todos los parámetros de instalación previstos, opera según lo esperado y su desempeño se da, de manera robusta

**Cuadro N° 2. Pruebas a incorporar en el protocolo de calificación de instalación del sistema HVAC.**

<b>CALIFICACION DE INSTALACION SISTEMA HVAC</b>			
<b>PRUEBA</b>	<b>DESCRIPCION</b>	<b>ESPECIFICACION</b>	<b>REFERENCIA (1,3,4)</b>
Verificación del Manual de instalación, operación y mantenimiento de la unidad manejadora de aire.	La prueba consiste en verificar por inspección visual que las unidades manejadoras de aire cuenten con su respectivo manual de instalación, operación y mantenimiento, el cual se conservará en un lugar donde se garantice la accesibilidad e integridad de la documentación. (Anexo N° 9)	El manual deberá contener al menos los siguientes puntos: descripción del modelo, inspección de la unidad (Sistema HVAC), información general, libramientos de la Unidad, datos dimensionales, peso, instalación, lista verificadora de instalación, arranque de la unidad, datos de desempeño, componentes, servicio y mantenimiento, diagramas de cableado de la unidad.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).</li> <li>- Manual de instalación, Operación y Mantenimiento, IntelliPak™ II, TRANE, 2012.</li> </ul>
Verificación de planos de clasificación de limpieza de áreas.	La prueba consiste en verificar por inspección visual que el plano vigente declare la clasificación de limpieza definida para cada área de producción de líquidos no estériles (anexo N°10).	Se deberá contar con un plano donde se identifiquen las áreas por nombre, código y la clasificación de limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).</li> </ul>
Verificación de planos de localización y áreas de servicio de las unidades manejadoras de aire (UMA).	La prueba consiste en identificar "in situ" mediante el plano vigente (anexo N°11) la localización de las unidades manejadoras de aire y las áreas a la cual presta servicio.	La unidad manejadora de aire debe estar localizada según la versión del plano vigente, identificada con un código numérico o alfanumérico y tener definido las áreas de prestación de servicio.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).</li> </ul>

Cuadro N° 2 Continuación.

<b>CALIFICACION DE INSTALACION SISTEMA HVAC</b>			
<b>PRUEBA</b>	<b>DESCRIPCION</b>	<b>ESPECIFICACION</b>	<b>REFERENCIA (1,3,4)</b>
Verificación de planos de recorrido de ductos tal como fueron construidos.	La prueba consiste en identificar "in situ" mediante el plano vigente (anexo N°12) el recorrido que siguen los ductos que suministran aire a la planta.	Los ductos deberán estar ubicados según la versión del plano vigente.	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).
Verificación de planos de difusores y rejillas.	La prueba consiste en constatar "in situ" por medio del plano vigente (anexo N°12) que los difusores y rejillas están en el lugar donde se han diseñado, al mismo tiempo se deberá de hacer la respectiva verificación sobre el tipo de difusor instalado.	Por cada área de fabricación se debe tener un plano actualizado y vigente donde se identifiquen las ubicaciones de los difusores y rejillas.	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016). - Anexo 5, Guía suplementaria de buenas prácticas de manufactura para sistemas HVAC para formas farmacéuticas no estériles.
Verificación de planos de localización de manómetros de presión diferencial.	Mediante la revisión "in situ" del plano vigente (anexo N°12) se hará un recorrido por la planta de producción de líquidos no estériles para verificar que la ubicación de los manómetros corresponda.	Se deberá identificar en un plano los manómetros que medirán las presiones diferenciales entre salas adyacentes.	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016). - Anexo 5, Guía suplementaria de buenas prácticas de manufactura para sistemas HVAC para formas

Cuadro N° 2 Continuación.

<b>CALIFICACION DE INSTALACION SISTEMA HVAC</b>			
<b>PRUEBA</b>	<b>DESCRIPCION</b>	<b>ESPECIFICACION</b>	<b>REFERENCIA (1,3,4)</b>
			farmacéuticas no estériles.
Verificación de planos o diagramas de zonificación de UMA (lugares a los cuales abastece cada UMA).	La prueba consiste en verificar por inspección visual los lugares que abastece cada UMA mediante el plano vigente o un diagrama actualizado de zonificación de la unidad Manejadora de Aire (anexo N°11).	Cada Unidad Manejadora de Aire (UMA) deberá estar representada en un plano donde especifique cuales son las salas que abastece.	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).
Verificación de planos de presión diferencial y dirección de flujo de aire.	La prueba consiste en la medición de la presión diferencial entre áreas adyacentes con la ayuda de un manómetro de presión diferencial y el plano vigente (ver anexo N°10). Se verificará que se cumplan las presiones diferenciales que se han establecido, al mismo tiempo se verificara la dirección del flujo de aire que entra a las áreas.	Las presiones diferenciales entre salas adyacentes de la misma clasificación de limpieza deberá ser mayor a 5 Pa, entre salas adyacentes de distinta clasificación de limpieza deberá ser mayor o igual a 15 Pa, las áreas de fabricación, envasado primario y lavado de equipo deberán mantenerse a una presión positiva con respecto al área adyacente, el flujo de aire deberá ir en ese sentido; las salas de lavado de equipo y pesada de materia prima deberán mantenerse a una presión negativa con respecto a la sala adyacente y el flujo de aire deberá ir en ese sentido.	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).

Cuadro N° 2 Continuación.

<b>CALIFICACION DE INSTALACION SISTEMA HVAC</b>			
<b>PRUEBA</b>	<b>DESCRIPCION</b>	<b>ESPECIFICACION</b>	<b>REFERENCIA (1,3,4)</b>
Tabla de condiciones de las salas.	La prueba consiste en verificar las condiciones de humedad, temperatura, presión diferencial, cambios de aire por hora, partículas viables y cantidad de partículas totales de cada una de las áreas de la planta utilizando los planos vigentes para comparar con la tabla de condiciones de las áreas.	Se deberá contar con una tabla de condiciones donde se especifiquen las condiciones de temperatura, humedad relativa, presión diferencial, los niveles de partículas viables, los niveles de partículas máximos y los cambios de aire por hora de cada sala.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).</li> <li>- Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). Segunda parte: Validación.</li> </ul>
Descripción del sistema de control.	La prueba consiste en describir el funcionamiento manual y automático del control del sistema HVAC.	La descripción del sistema de control del sistema HVAC deberá de contener por lo menos los siguientes puntos: encendido/apagado del equipo, paros de emergencia del equipo, regulación de las condiciones ambientales, programaciones de encendido/ Apagado automático.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).</li> <li>- Manual de instalación, Operación y Mantenimiento, IntelliPak™ II, TRANE, 2012.</li> </ul>
Descripción del sistema de alarmas.	La prueba consiste en explicar el funcionamiento del sistema de alarmas, para que los trabajadores de la planta sepan cuando el equipo no está trabajado óptimamente y tomen	La lista deberá contener las alarmas con las cuales cuenta el sistema HVAC, la descripción del tipo de alarma y las acciones a tomar en caso de ocurrir.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).</li> </ul>

Cuadro N° 2 Continuación.

<b>CALIFICACION DE INSTALACION SISTEMA HVAC</b>			
<b>PRUEBA</b>	<b>DESCRIPCION</b>	<b>ESPECIFICACION</b>	<b>REFERENCIA (1,3,4)</b>
	las acciones en función de la falla presentada.		
Verificación de lista y calibración de instrumentos de medición críticos del sistema.	La prueba consiste en enlistar los instrumentos para monitorear los parámetros críticos y control del sistema	La lista deberá contener los instrumentos instalados para monitoreo y control del sistema HVAC y la certificación de calibración.	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).

**Cuadro N° 3. Pruebas a incorporar en el protocolo de operación del sistema HVAC.**

<b>CALIFICACION DE OPERACIÓN SISTEMA HVAC</b>			
<b>PRUEBA</b>	<b>DESCRIPCION</b>	<b>ESPECIFICACION</b>	<b>REFERENCIA (1,4)</b>
Verificación del funcionamiento de sistema de control.	<p>La prueba consiste en accionar botones, teclas, perillas, desplegar menú de pantallas, niveles de acceso, regular parámetros o programar con el fin de verificar:</p> <p>Encendido/ apagado del equipo.</p> <p>Paros de emergencia del equipo.</p> <p>Regulación de las condiciones ambientales.</p> <p>Programaciones de encendido/ Apagado automático.</p>	Cada control accionado, regulado o programado debe ejecutar la instrucción para la cual fue diseñado, al mismo tiempo, se debe registrar y definir los niveles de accesos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).</li> <li>- Manual de instalación, Operación y Mantenimiento, IntelliPak™ II, TRANE, 2012.</li> </ul>

Cuadro N° 3 Continuación.

<b>CALIFICACION DE OPERACIÓN SISTEMA HVAC</b>			
<b>PRUEBA</b>	<b>DESCRIPCION</b>	<b>ESPECIFICACION</b>	<b>REFERENCIA <sup>(1,4)</sup></b>
Verificación de la Unidad Manejadora de Aire (UMA).	<p>La prueba consiste en verificar con instrumentos calibrados los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Voltaje</li> <li>- Amperaje</li> <li>- RPM del ventilador.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voltaje: 220 VCA ± 10 %.</li> <li>- Amperaje: No mayor a 12 A.</li> <li>- RPM del ventilador: No menor que 2529.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).</li> <li>- Manual de instalación, Operación y Mantenimiento, IntelliPak™ II, TRANE, 2012.</li> </ul>
Monitoreo y control de parámetros de temperatura de UMA	Consiste en medir la temperatura en las áreas y verificar si está se encuentra en los parámetros establecidos.	18 – 25 °C	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).
Monitoreo y control de parámetro humedad relativa de UMA	Consiste en medir la humedad relativa en las áreas y verificar si está se encuentra en los parámetros establecidos.	30 – 65 % HR	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).
Verificación de alarmas y seguridad	La prueba consiste en verificar por inspección visual y audible las alarmas o dispositivos de seguridad que posee el sistema HVAC procediendo a accionarlas de manera que se compruebe que funcionan correctamente.	Las alarmas deben presentarse en caso de falla simulada o real en su forma visual o audible con carácter disuasorio, si el bloqueo del sistema ocurre debe poder desbloquearse.	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).
<b>PRUEBAS EN EL PEOR DE LOS CASOS</b>			



Cuadro N° 3 Continuación.

<b>CALIFICACION DE OPERACIÓN SISTEMA HVAC</b>			
<b>PRUEBA</b>	<b>DESCRIPCION</b>	<b>ESPECIFICACION</b>	<b>REFERENCIA <sup>(1,4)</sup></b>
Apertura de puertas	Consiste en mantener las puertas abiertas de cada una de las áreas, posteriormente cerrarla y verificar si, se recupera el diferencial de presión.	$\geq 5$ Pa	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).
Apagado del sistema en operación para la prueba de recuperación.	Se debe de apagar el sistema HVAC durante su operación para verificar que la temperatura no se salga de los parámetros establecidos.	18 – 25 °C	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).
Recuperación de temperatura después de activada la alarma	Consiste en medir el tiempo que se tarda el área en alcanzar la temperatura establecida.	3 – 6 minutos.	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).

**Cuadro N° 4. Pruebas a incorporar en el protocolo de desempeño del sistema HVAC.**

CALIFICACION DE DESEMPEÑO SISTEMA HVAC			
PRUEBA	DESCRIPCION	ESPECIFICACION	REFERENCIA <sup>(1,2)</sup>
Velocidad de aire de inyección.	Esta prueba consiste en realizar mediciones con un anemómetro en cada difusor.	0.0254-0.0508 m/s	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) (2014). (Suplemento 2016)
Cálculo de cambios de aire.	<p>Con los datos de la velocidad del aire y la superficie del área de los difusores de inyección o de extracción se puede calcular el caudal que ingresa o sale de la sala por unidad de tiempo, posteriormente se calculan los cambios de aire por hora, utilizando el caudal y el área del cuarto. Para realiza los cálculos se deben de ocupar las siguientes fórmulas:</p> <p>- Caudal:</p> $Q = A * V$ <p>Donde:</p> <p>Q: Caudal (m<sup>3</sup>/s).</p> <p>A: Área del difusor (m<sup>2</sup>).</p> <p>V: Velocidad del aire (m/s).</p>	No menor a 20 cambios por hora.	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).

Cuadro N° 4 Continuación

CALIFICACION DE DESEMPEÑO SISTEMA HVAC			
PRUEBA	DESCRIPCION	ESPECIFICACION	REFERENCIA <sup>(1,2)</sup>
	<p>- Cambios de aire por hora:  <math display="block">CAH = \frac{60 \cdot Q}{A}</math>           Donde:            CAH: Cambios de aire por hora.            Q: Caudal (m<sup>3</sup>/s).            A: Área del cuarto.</p>		
Uniformidad de temperatura.	La prueba consiste en monitorear la temperatura con un termohigrómetro por punto de muestreo definido ya sea en condiciones estáticas o condiciones dinámicas dentro de cada sala durante al menos 3 días.	18-25 °C.	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).
Uniformidad de humedad relativa.	La prueba consiste en monitorear la humedad relativa con un termohigrómetro por punto de muestreo definido (los mismos utilizados para uniformidad de temperatura) ya sea en condiciones estáticas o condiciones dinámicas dentro de cada sala durante al menos 3 días.	30-65 %HR.	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016). -
Presión diferencial entre cuartos adyacentes y dirección de flujo de aire.	La prueba consiste en medir utilizando un manómetro diferencial con mangueras flexibles, la presión diferencial	Las presiones diferenciales entre salas adyacentes de la misma clasificación de limpieza deberá ser mayor a 5 Pa, entre salas	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM)

Cuadro N° 3 Continuación.

CALIFICACION DE DESEMPEÑO SISTEMA HVAC			
PRUEBA	DESCRIPCION	ESPECIFICACION	REFERENCIA <sup>(1,2)</sup>
	entre salas anexas colocando una manguera en el cuarto a medir y la otra en el adyacente, durante la prueba ninguna puerta debe estar abierta.	adyacentes de distinta clasificación de limpieza deberá ser mayor o igual a 15 Pa, las áreas de fabricación, envasado primario y lavado de equipo deberán mantenerse a una presión positiva con respecto al área adyacente, el flujo de aire deberá ir en ese sentido; las salas de lavado de equipo y pesada de materia prima deberán mantenerse a una presión negativa con respecto a la sala adyacente y el flujo de aire deberá ir en ese sentido.	(2014). (Suplemento 2016). -
Conteo de partículas totales.	<p>La prueba consiste en medir con un contador de partículas y en condiciones estáticas la concentración máxima de partículas totales &gt; 0.5 µm y &gt; 5.0 µm presentes en el ambiente de las áreas y zonas controladas y compararlas con la especificación preestablecida de acuerdo a la clasificación de limpieza del área.</p> <p>Los puntos de muestreo se definen utilizando la fórmula: NP=raíz de (A). Donde:</p>	<p>Número máximo de partículas totales para Clase D:</p> <p><b>&gt; 0.5 µm</b> En condiciones estáticas 3,520,000 / dinámicas N.A</p> <p><b>&gt; 5 µm</b> En condiciones estáticas 29,000 / dinámicas N.A.</p>	- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).

Cuadro N° 3 Continuación.

CALIFICACION DE DESEMPEÑO SISTEMA HVAC			
PRUEBA	DESCRIPCION	ESPECIFICACION	REFERENCIA <sup>(1,2)</sup>
	<p>NP: es el número de puntos de muestreo.</p> <p>A: es la dimensión del área en m<sup>2</sup>.</p>		
<p>Conteo de partículas viables.</p>	<p>La prueba consiste en realizar muestreos microbiológicos tanto en condiciones estáticas como condiciones dinámicas, colocando placas de sedimentación de diámetro 90 mm por 4 horas, tomando 1 m<sup>3</sup> de aire con un muestreador de aire o con placas de contacto de diámetro 55 mm (ufc/placa) para evaluar la presencia de bacterias y hongos en la atmosfera generada por el sistema de aire. El número de puntos de muestreo se definen en la prueba de conteo de partículas totales.</p>	<p>Clase D:</p> <p>&lt;100/placa sedimentación (4 horas de exposición).</p> <p>&lt; 200/m<sup>3</sup> muestreo de aire</p> <p>&lt; 50/placa de contacto</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (FEUM) (2014). (Suplemento 2016).</li> <li>- RTCA 11.03.42:07.</li> </ul>


## **5.2 ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS E INFORMES DE CALIFICACION**

Posterior a la identificación y descripción se elaboraran los protocolos de calificación de instalación, operación y desempeño para la producción de medicamentos líquidos no estériles, siguiendo el formato propuesto en el Anexo N°2, como guía orientativa e introductoria para estudiantes, técnicos y profesionales inmersos o interesados en la calificación de un sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado; al mismo tiempo se realizó con datos ficticios una simulación de calificación con el fin de ejemplificar los protocolos de Instalación, Operación y Desempeño para que estos sean entendidos con facilidad.

Para la elaboración de los protocolos se basó en el supuesto que se habían realizado las calificaciones y se colocaron datos simulados, con la finalidad de ejemplificar los protocolos para una mejor comprensión del tema; que, por motivos de tiempo, confidencialidad de los laboratorios y presupuesto no se pudo realizar las calificaciones en sitio.

Al finalizar cada protocolo se procedió a la elaboración del informe de calificación siguiendo el formato propuesto en el Anexo N°3. Como en el caso de los protocolos, los informes también contienen datos ficticios con el fin de ejemplificar el uso de estos.

### **5.2.1. Protocolo de calificación de instalación. (1,3,4)**

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-01	
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES		Página 1 de 21
Fecha de emisión: Abril/2021		Edición: 01
		Vigencia: Abril/2024

### PROGRAMACIÓN

Periodo de ejecución: <u>1 mes</u>	Fecha inicio: 1/04/2021	Fecha finalización: 30/04/2021
------------------------------------	-------------------------	--------------------------------

### MOTIVO DE CALIFICACIÓN

Calificación: <u>X</u>	Recalificación: ____	Por cambio: ____
------------------------	----------------------	------------------

Otro: \_\_\_\_\_

Nombre	Elaboro Claudia Rivera	Reviso Eduardo Sanabria	Autorizo Ariana García
Firma	CR	ES	AG
Cargo:	Analista de validación	Coordinador de validación	Gerente de calidad
Fecha	03/05/2021	05/05/2021	06/5/2021

## 1. Objetivo

Verificar el correcto funcionamiento del sistema de Ventilación, calefacción y Aire Acondicionado (HVAC) en la planta de producción de medicamentos líquidos no estériles, a fin de evidenciar el cumplimiento de especificaciones de instalación, acorde a requisitos según reglamento vigente RTCA 11.03.42:07.


## 2. Alcance.

El presente protocolo aplica para la calificación de instalación del sistema HVAC y todos sus componentes, los cuales abastecen de aire calidad farmacéutico a la planta de fabricación del departamento líquidos no estériles del Laboratorio Mediquim.

## 3. Pre requisitos para calificación.

- Finalizado la instalación de todos los componentes del sistema HVAC
- Requerimientos de usuario finalizado, revisado y aprobado.
- Calibración vigente de los instrumentos de medición de parámetros a calificar.



LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-01	
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES		Página 2 de 21
Fecha de emisión: Abril/2021		Edición: 01
		Vigencia: Abril/2024

#### 4. Responsabilidades.

##### Coordinador de validación: (Eduardo Sanabria)

- Elaboro los protocolos de calificación.
- Planifico las actividades de calificación.
- Ejecuto los protocolos y emite el dictamen de calificación

##### Jefe de producción: (Juan Pérez)

- Reviso el protocolo de calificación y su reporte para poder verificar que este cuente con todos los requerimientos necesarios para calificar el sistema HVAC y así hacer cumplir las buenas prácticas de manufactura.

##### Mantenimiento: (Gustavo López)


- Elaboro los procedimientos de mantenimiento del sistema HVAC y de limpieza del mismo
- Realizo cronogramas de mantenimiento anual preventivo.
- Da el soporte técnico necesario para desarrollar las actividades de calificación.

#### 5. Referencias.

- Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) undécima edición
- NOM-059-SAA1-2006.

#### 6. Descripción del sistema.

La planta de fabricación de líquidos no estériles está conformada por un sistema HVAC que se compone de 5 unidades manejadoras de aire para suministrar aire limpio a las diferentes áreas de producción tales como pesado de materia prima (clase D), área de lavado de equipo (clase D), etc. (ver tabla resumen de condiciones de las áreas en anexo N°7) de las que se compone la planta. Las 5 manejadoras de aire suministran condiciones de temperatura dentro del rango de especificación normativo (ver anexo N°8) de 18 a 25 °C y una humedad relativa de 30 a 65 %, con presiones diferenciales

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-01	
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES		Página 3 de 21
Fecha de emisión: Abril/2021		Edición: 01
		Vigencia: Abril/2024

positivas mayores o iguales a 15 Pa, con cambios de aire promedio de entre los 10 a 20 por hora.

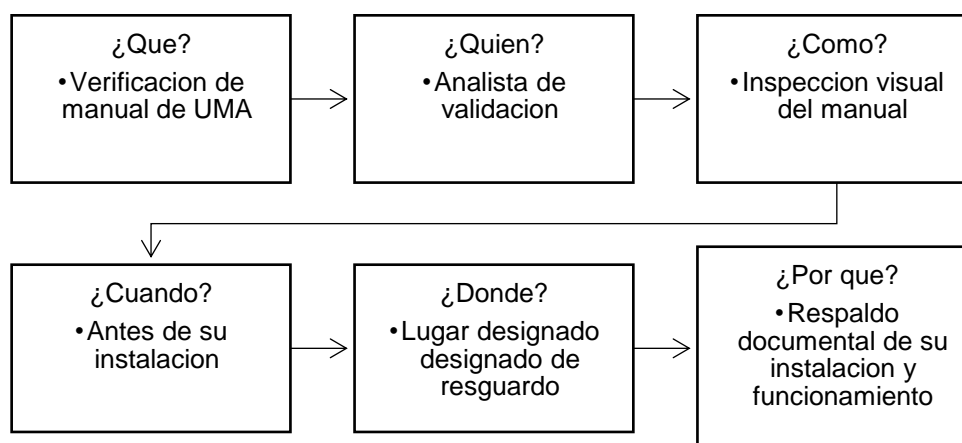
## 7. Pruebas.

### 7.1 Nombre de la prueba.

Verificación del Manual de instalación, operación y mantenimiento de la unidad manejadora de aire.

#### 7.1.1 Descripción.

Se verifico por inspección visual que las unidades manejadoras de aire cuentan con su respectivo manual de instalación, operación y mantenimiento, el cual contiene toda la información completa del funcionamiento de la unidad, así como también la marca (trane Intellipak II), modelo, serie, etc. De igual manera se verifico que estos manuales se conservan en un lugar donde se garantice la accesibilidad e integridad de la documentación. (Anexo N°3).




#### 7.1.2 Especificación.

El manual debe de contar con puntos básicos de su instalación, operación y mantenimiento.

#### 7.1.3 Instrumentos de medición.

No aplica.

<b>LABORATORIO MEDIQUIM</b>	<b>Código: CALHVAC-01</b>	
<b>PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES</b>		Página 4 de 21
		<b>Edición: 01</b>
<b>Fecha de emisión: Abril/2021</b>	<b>Vigencia: Abril/2024</b>	

### 7.1.4 Resultados.


Componentes del manual	Fecha de prueba	¿El manual cuenta con los puntos?	
		Si	No
Descripción del modelo	01/04/2021	✓	
Información general	01/04/2021	✓	
Datos dimensionales	01/04/2021	✓	
Lista verificadora de instalación	01/04/2021	✓	
Arranque de unidad	01/04/2021	✓	
Datos de desempeño	01/04/2021	✓	
<b>Desviaciones: N/A</b>			
<b>Realizó (firma/fecha)</b>		<b>Verificó (firma/fecha)</b>	
<b>CR 01/04/2021</b>		<b>ES 09/04/2021</b>	

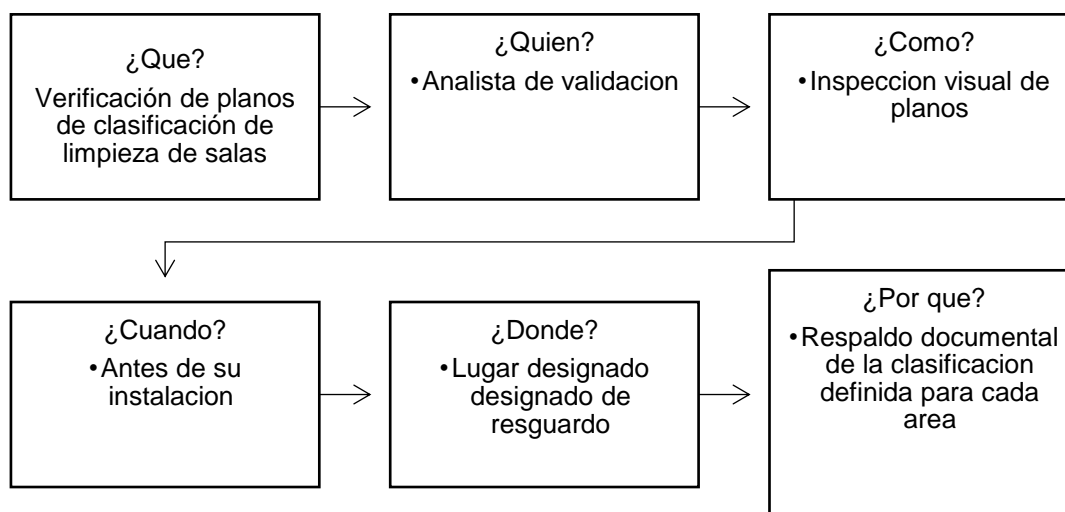
### 7.2 Nombre de la prueba.

Verificación de planos de clasificación de limpieza de salas.

#### 7.2.1 Descripción.

La prueba consistió en verificar por inspección visual que el plano vigente declare la clasificación de limpieza definida para cada sala de producción de líquidos no estériles (Anexo N°10)

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-01	
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES		Página 5 de 21
Fecha de emisión: Abril/2021		Edición: 01
		Vigencia: Abril/2024



### 7.2.2 Especificación.


Se verifico que se cuenta con un plano donde se identifiquen las áreas por nombre, código y la clasificación de limpieza.

### 7.2.3 Instrumentos de medición.

No aplica

### 7.2.4 Resultados.

Componentes de los planos	Fecha de prueba	¿El plano cuenta con la definición de la clasificación de limpieza de las áreas?	
		Si	No
Clasificación de limpieza de las áreas	01/04/2021	✓	
Desviaciones: N/A		Página 6 de 20	
Realizó (firma/fecha)		Verificó (firma/fecha)	
CR 01/04/2021		ES 09/04/2021	

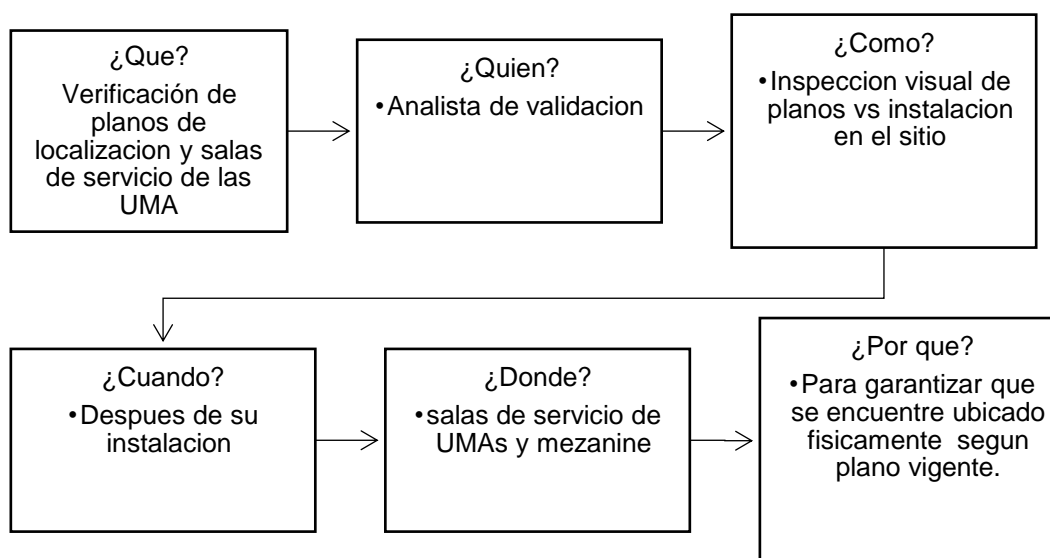
LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-01	
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES		Página 6 de 21
Fecha de emisión: Abril/2021		Edición: 01
		Vigencia: Abril/2024

### 7.3 Nombre de la prueba.

Verificación de planos de localización y salas de servicio de las unidades manejadoras de aire (UMA).

#### 7.3.1 Descripción.

La prueba consistió en identificar mediante el plano vigente la localización de las unidades manejadoras de aire y las salas a las cuales presta servicio. Ver Anexo N°11.




#### 7.3.2 Especificación.

Las unidades manejadoras de aire deben estar localizada según la versión del plano vigente, identificadas con un código numérico o alfanumérico y se debe de tener definido las áreas de prestación de servicio. Ver Anexo N°11.

#### 7.3.3 Instrumento de medición.

No aplica.

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-01	
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES		Página 7 de 21
Fecha de emisión: Abril/2021		Edición: 01
		Vigencia: Abril/2024

### 7.3.4 Resultados.

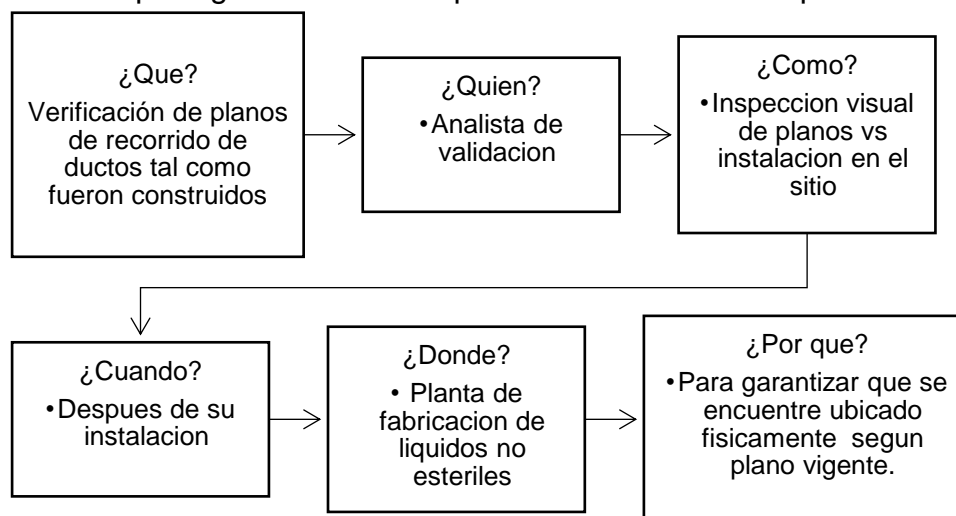
Componentes de los planos	Fecha de prueba	¿El plano cuenta con el componente requerido?		¿El plano coincide con lo instalado?	
		Si	No	Si	No
Localización de las UMA	02/04/2021	✓		✓	
Salas a las que suministra cada UMA	02/04/2021	✓		✓	
Desviaciones: N/A					
Realizó (firma/fecha)			Verificó (firma/fecha)		
CR 02/04/2021			ES 09/04/2021		


### 7.4 Nombre de la prueba.

Verificación de planos de recorrido de ductos tal como fueron construidos.

#### 7.4.1 Descripción.

La prueba consistió en identificar en el sitio mediante el plano vigente (ver anexo 12) el recorrido que siguen los ductos que suministran aire a la planta.



LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-01	
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES		Página 8 de 21
Fecha de emisión: Abril/2021		Edición: 01
		Vigencia: Abril/2024

#### 7.4.2 Especificación.

Los ductos deberán estar ubicados según la versión del plano vigente

#### 7.4.3 Instrumento de medición.

No aplica

#### 7.4.4 Resultados.


Componentes de los planos	Fecha de prueba	¿El plano cuenta con el componente requerido?		¿El plano coincide con lo instalado?	
		Si	No	Si	No
Recorrido de ductos de suministro a cada sala de la planta de fabricación	02/04/2021	✓		✓	
Desviaciones: N/A					
Realizó (firma/fecha)			Verificó (firma/fecha)		
CR 02/04/2021			ES 09/04/2021		

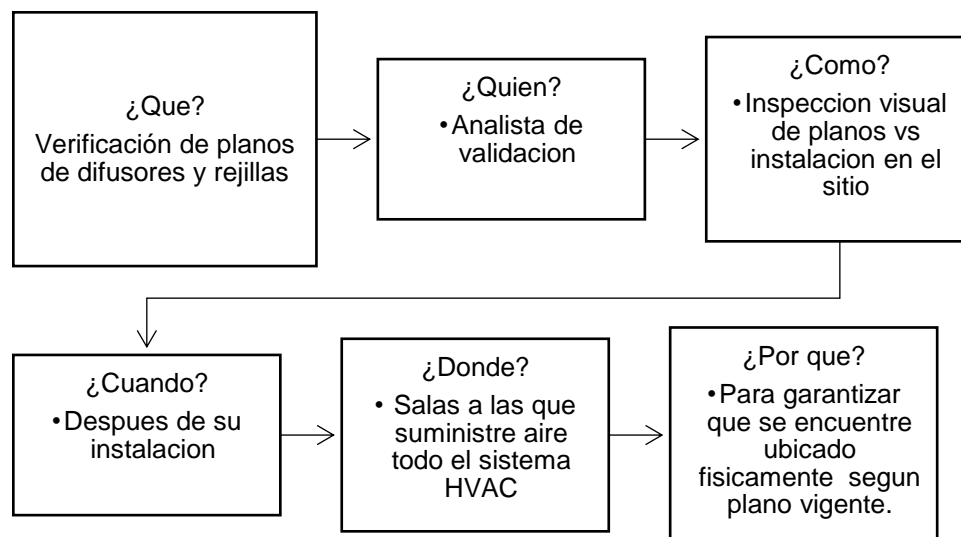
#### 7.5 Nombre de la prueba.

Verificación de planos de difusores y rejillas

##### 7.5.1 Descripción.

La prueba consistió en constatar en el sitio por medio del plano vigente que los difusores y rejillas estaban en el lugar donde se habían diseñado, al mismo tiempo se realizó la respectiva verificación sobre el tipo de difusor instalado. Ver anexo N°12.

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-01	
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES		Página 9 de 21
Fecha de emisión: Abril/2021		Edición: 01
		Vigencia: Abril/2024



### 7.5.2 Especificación.

Por cada área de fabricación se debe tener un plano actualizado y vigente donde se identifiquen las ubicaciones de los difusores y rejillas.


### 7.5.3 Instrumento de medición.

No aplica.

### 7.5.4 Resultados.

Componentes de los planos	Fecha de prueba	¿El plano cuenta con el componente requerido?		¿El plano coincide con lo instalado?	
		Si	No	Si	No
Ubicación de difusores y rejillas de ductos del sistema	02/04/2021	✓		✓	
<b>Desviaciones: N/A</b>					



LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-01	
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES		Página 10 de 21
Fecha de emisión: Abril/2021		Edición: 01
		Vigencia: Abril/2024

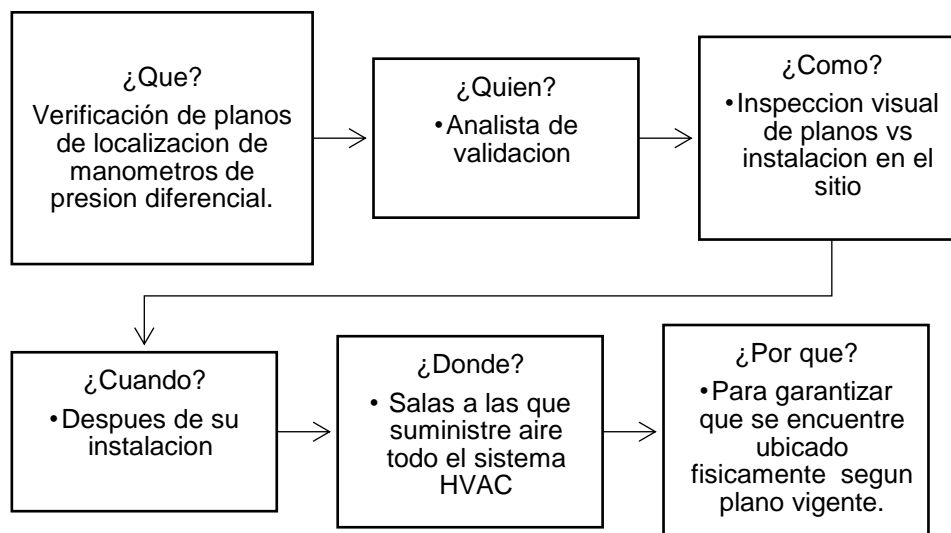
Componentes de los planos	Fecha de prueba	¿El plano cuenta con el componente requerido?		¿El plano coincide con lo instalado?	
		Si	No	Si	No
Realizó (firma/fecha)			Verificó (firma/fecha)		
CR 02/04/2021			ES 09/04/2021		

## 7.6 Nombre de la prueba.

Verificación de planos de localización de manómetros de presión diferencial.


### 7.6.1 Descripción.

Mediante la revisión en el sitio del plano vigente se hizo un recorrido por la planta de producción de líquidos no estériles para verificar que la ubicación de los manómetros corresponda.



### 7.6.2 Especificación.

Se deberá identificar en un plano (anexo 12) los manómetros que medirán las presiones diferenciales entre salas adyacentes.

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-01	
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES		Página 11 de 21
Fecha de emisión: Abril/2021		Edición: 01
		Vigencia: Abril/2024

### 7.6.3 Instrumento de medición.

No aplica

### 7.6.4 Resultados.


Componentes de los planos	Fecha de prueba	¿El plano cuenta con el componente requerido?		¿El plano coincide con lo instalado?	
		Si	No	Si	No
Ubicación de manómetros de presión diferencial	02/04/2021	✓		✓	
<b>Desviaciones:</b> N/A					
<b>Realizó (firma/fecha)</b>			<b>Verificó (firma/fecha)</b>		
CR 02/04/2021			09/04/2021		

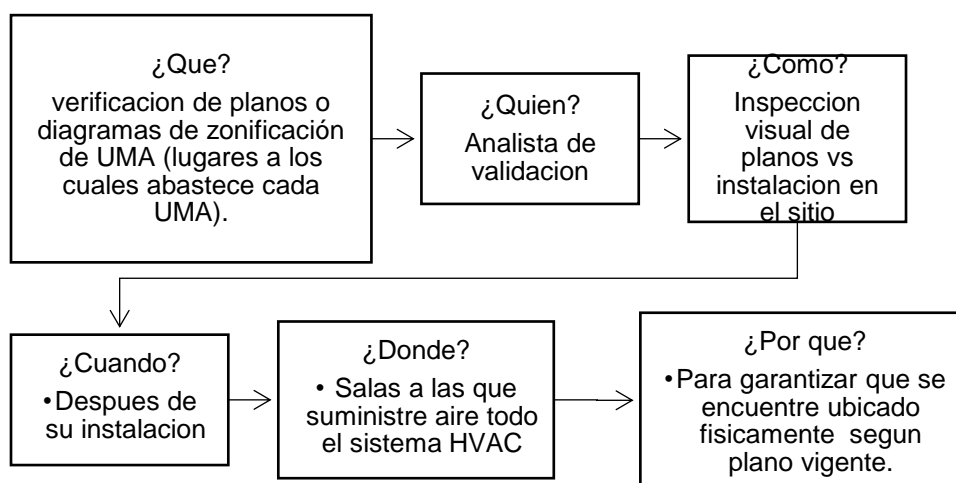
### 7.7 Nombre de la prueba.

Verificación de planos o diagramas de zonificación de UMA (lugares a los cuales abastece cada UMA).

#### 7.7.1 Descripción.

La prueba consistió en verificar por inspección visual los lugares que abastece cada UMA mediante el plano vigente o un diagrama actualizado de zonificación de la Unidad Manejadora de Aire. Ver anexo N°11.

<b>LABORATORIO MEDIQUIM</b>	<b>Código: CALHVAC-01</b>	
<b>PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES</b>		Página 12 de 21
<b>Fecha de emisión: Abril/2021</b>		<b>Edición: 01</b>
		<b>Vigencia: Abril/2024</b>



### 7.7.2 Especificación.


Cada Unidad Manejadora de Aire (UMA) deberá estar representada en un plano donde especifique cuales son las salas que abastece.

### 7.7.3 Instrumento de medición.

No aplica.

### 7.7.4 Resultados.

Componentes de los planos	Fecha de prueba	¿El plano cuenta con el componente requerido?		¿El plano coincide con lo instalado?	
		Si	No	Si	No
Ubicación de las zonas a las cuales suministra cada UMA que compone el sistema HVAC	15/04/2021	✓		✓	
<b>Desviaciones: N/A</b>					
<b>Realizó (firma/fecha)</b>			<b>Verificó (firma/fecha)</b>		

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-01	
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES		Página 13 de 21
Fecha de emisión: Abril/2021		Edición: 01
		Vigencia: Abril/2024

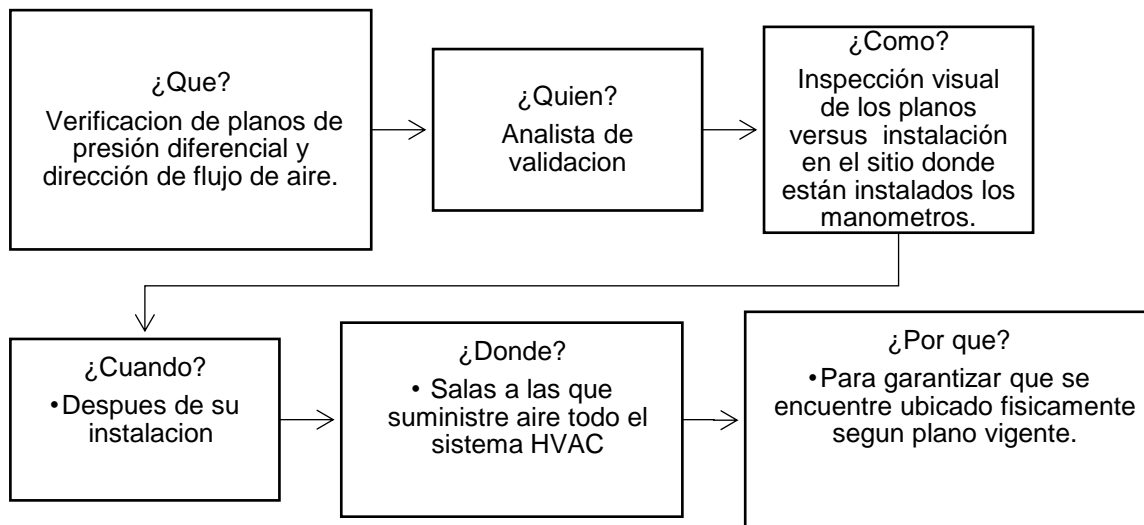
Componentes de los planos	Fecha de prueba	¿El plano cuenta con el componente requerido?		¿El plano coincide con lo instalado?	
		Si	No	Si	No
	CR 15/04/2021				
				15/04/2021	

## 7.8 Nombre de la prueba.

Verificación de planos de presión diferencial y dirección de flujo de aire.


### 7.8.1 Descripción.

La prueba consistió en verificar en sitio mediante el plano vigente la presión diferencial entre áreas adyacentes utilizando un manómetro de presión diferencial y la dirección del flujo. Ver anexo N°10.



### 7.8.2 Especificación.

Las presiones diferenciales entre salas adyacentes de la misma clasificación de limpieza deberá ser mayor a 5 Pa, entre salas

<b>LABORATORIO MEDIQUIM</b>	<b>Código: CALHVAC-01</b>	
<b>PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES</b>		Página 14 de 21
<b>Fecha de emisión: Abril/2021</b>		<b>Edición: 01</b>
		<b>Vigencia: Abril/2024</b>

adyacentes de distinta clasificación de limpieza deberá ser mayor o igual a 15 Pa, las áreas de fabricación, envasado primario y lavado de equipo deberán mantenerse a una presión positiva con respecto al área adyacente, el flujo de aire deberá ir en ese sentido; las salas de lavado de equipo y pesada de materia prima deberán mantenerse a una presión negativa con respecto a la sala adyacente y el flujo de aire deberá ir en ese sentido.

### 7.8.3 Instrumentos de medición.

<b>Instrumento</b>	<b>Serie/modelo/código interno.</b>	<b>Método de calibración</b>	<b>Fecha de calibración</b>
Manómetro de presión diferencial	2325/AFG/001	Calibración hidráulica	10/01/2021

### 7.8.4 Resultados.


<b>Componentes de los planos</b>	<b>Fecha de prueba</b>	<b>¿El plano cuenta con el componente requerido?</b>		<b>¿El plano coincide con lo instalado?</b>	
		<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
Verificación de planos de presión diferencial y dirección de flujo de aire.	15/04/2021	✓		✓	
<b>Desviaciones: N/A</b>					
<b>Realizó (firma/fecha)</b>			<b>Verificó (firma/fecha)</b>		
CR 15/04/2021			ES 15/04/21		

### 7.9 Nombre de la prueba.

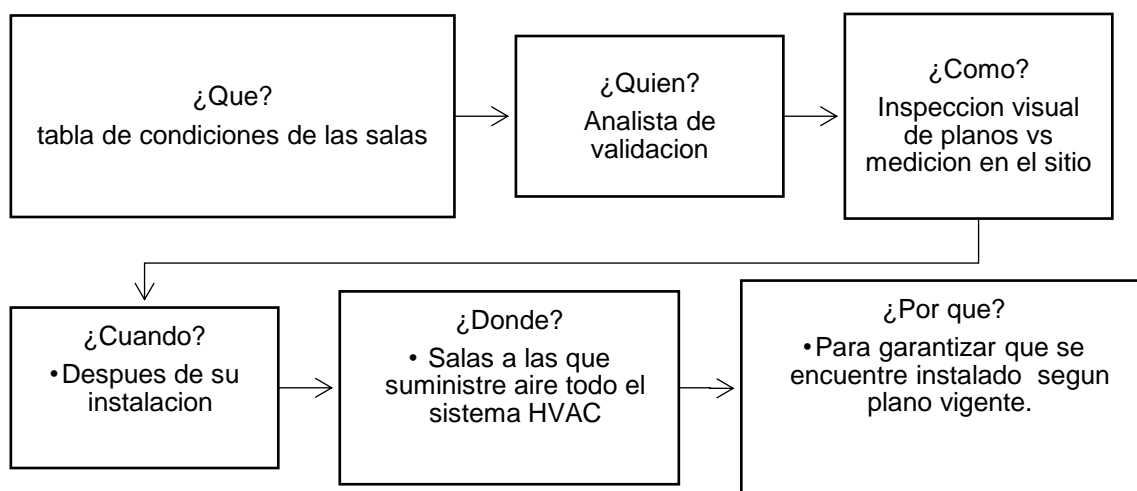
Tabla de condiciones de las salas.

#### 7.9.1 Descripción.

La prueba consistió en verificar las condiciones de humedad, temperatura, presión diferencial, cambios de aire por hora,

<b>LABORATORIO MEDIQUIM</b>	<b>Código: CALHVAC-01</b>	
<b>PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES</b>		Página 15 de 21
<b>Fecha de emisión: Abril/2021</b>		<b>Edición: 01</b>
		<b>Vigencia: Abril/2024</b>

partículas viables y cantidad de partículas totales de cada una de las áreas de la planta utilizando los planos vigentes para comparar con la tabla de condiciones de las áreas.




### 7.9.2 Especificación.

Se realizo una tabla de condiciones donde se especifiquen las condiciones de temperatura, humedad relativa, presión diferencial, los niveles de partículas viables, los niveles de partículas máximos y los cambios de aire por hora de cada sala. Ver tabla anexo de especificaciones de las condiciones ambientales por cada área. Ver Anexo N°13.

### 7.9.3 Instrumentos de medición.

<b>Instrumento</b>	<b>Serie/modelo/código interno.</b>	<b>Método de calibración</b>	<b>Fecha de calibración</b>
Manómetro de presión diferencial	2325/AFG/001	Calibración hidráulica	10/01/2021
Termohidrómetro	753/JJ/002	Comparación directa	11/01/2021
Contador de partículas totales	80001/PCG-24/003	Método de dilución.	12/01/2021

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-01	
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES		Página 16 de 21
Fecha de emisión: Abril/2021		Edición: 01
		Vigencia: Abril/2024

#### 7.9.4 Resultados.


Sala	Temperatura	Humedad	Presión diferencial	Cambios de aire/h	Firma/fecha
Pesado de materia prima	18 a 25 °C	30 a 65 % HR	≥ 5 Pa (-)	De 10 a 20	CR 20/04/21
Área de lavado de equipo	18 a 25 °C	30 a 65 % HR	≥ 5 Pa (-)	De 10 a 20	CR 20/04/21
Bodega de equipo limpio	18 a 25 °C	30 a 65 % HR	≥ 5 Pa (+)	De 10 a 20	CR 20/04/21
Fabricación de líquidos	18 a 25 °C	30 a 65 % HR	≥ 5 Pa (+)	De 10 a 20	CR 20/04/21
Empaque primario	18 a 25 °C	30 a 65 % HR	≥ 5 Pa (+)	De 10 a 20	CR 20/04/21
Empaque secundario	18 a 25 °C	n.a	n.a	n.a	CR 20/04/21
Almacén de producto terminado	18 a 25 °C	n.a	n.a	n.a	CR 20/04/21

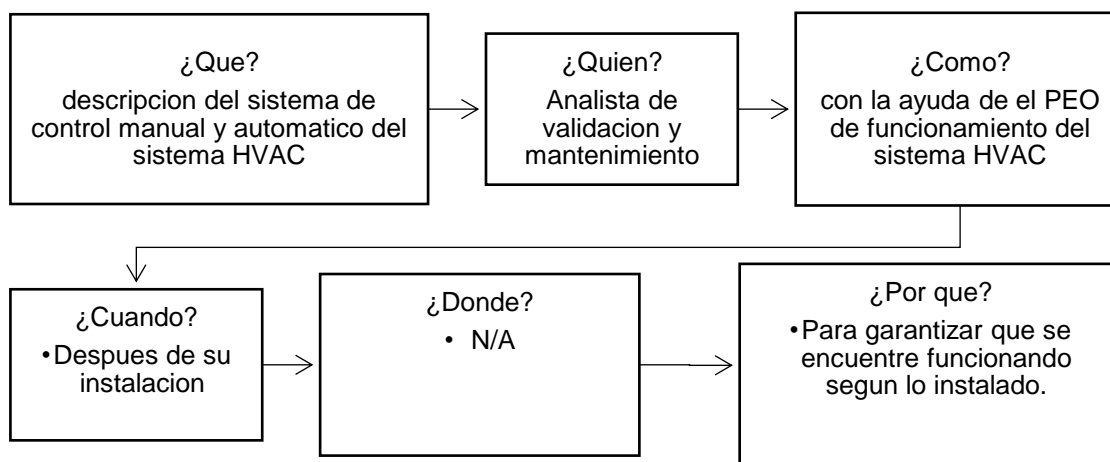
#### 7.10 Nombre de la prueba.

Descripción del sistema de control.

##### 7.10.1 Descripción.

La prueba consistió en describir el funcionamiento manual y automático del control del sistema HVAC.

<b>LABORATORIO MEDIQUIM</b>	<b>Código: CALHVAC-01</b>	
<b>PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES</b>		Página 17 de 21
<b>Fecha de emisión: Abril/2021</b>		<b>Edición: 01</b>
		<b>Vigencia: Abril/2024</b>



### 7.10.2 Especificación.

La descripción del sistema de control del sistema HVAC deberá de contener por lo menos los siguientes puntos: encendido/ apagado del equipo, paros de emergencia del equipo, regulación de las condiciones ambientales, programaciones de encendido/ Apagado automático.


### 7.10.3 Instrumentos de medición.

No aplica.

### 7.10.4 Resultados.

Componentes de la descripción del sistema	Fecha de prueba	¿La descripción del sistema cuenta con lo requerido?	
		Si	No
Encendido y apagado del equipo	21//04/2021	✓	
Paro de emergencia del equipo	21//04/2021	✓	



LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-01	
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES		Página 18 de 21
Fecha de emisión: Abril/2021		Edición: 01
		Vigencia: Abril/2024

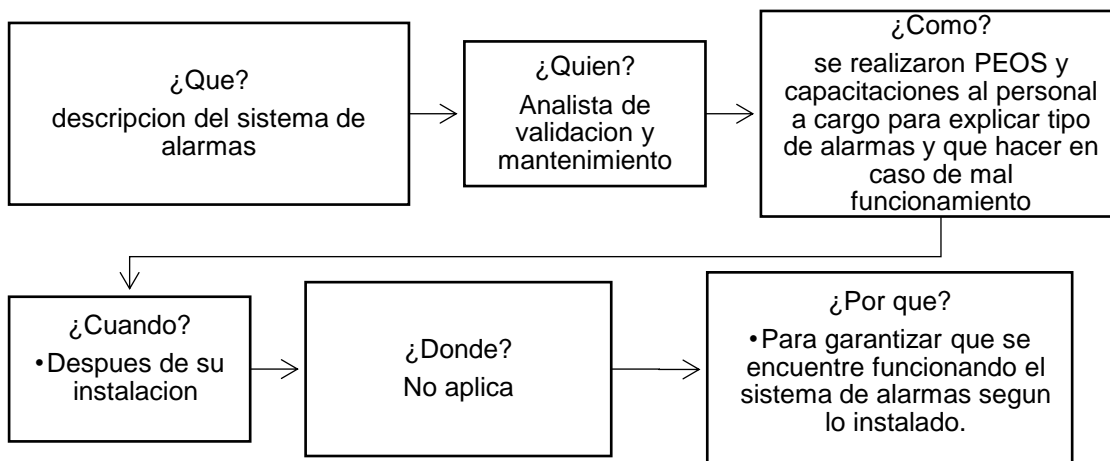
Componentes de la descripción del sistema	Fecha de prueba	¿La descripción del sistema cuenta con lo requerido?	
		Si	No
Regulación de las condiciones ambientales	21//04/2021	✓	
Desviaciones: N/A			
Realizó (firma/fecha)		Verificó (firma/fecha)	
CR 21/04/2021		ES 21/04/2021	


### 7.11 Nombre de la prueba.

Descripción del sistema de alarmas

#### 7.11.1 Descripción.

La prueba consistió en explicar el funcionamiento del sistema de alarmas, para que los trabajadores de la planta sepan cuando el equipo no está trabajado óptimamente y tomen las acciones en función de la falla presentada.



LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-01	
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES		Página 19 de 21
Fecha de emisión: Abril/2021		Edición: 01
		Vigencia: Abril/2024

### 7.11.2 Especificación.

La lista deberá contener las alarmas con las cuales cuenta el sistema HVAC, la descripción del tipo de alarma y las acciones a tomar en caso de ocurrir.

### 7.11.3 Instrumentos de medición.

No aplica.

### 7.11.4 Resultados.


Componentes de la descripción del sistema de alarmas	Fecha de prueba	¿La descripción del sistema cuenta con lo requerido?	
		Si	No
Alarma de corte de energía	22//04/2021	✓	
Alarma de parámetros de temperatura fuera de rango seteado	22//04/2021	✓	
Alarma de parámetros de humedad fuera de rango seteado	22//04/2021	✓	
<b>Desviaciones: Np aplica.</b>			
<b>Realizó (firma/fecha)</b>		<b>Verificó (firma/fecha)</b>	
CR 22/04/2021		ES 22/04/2021	

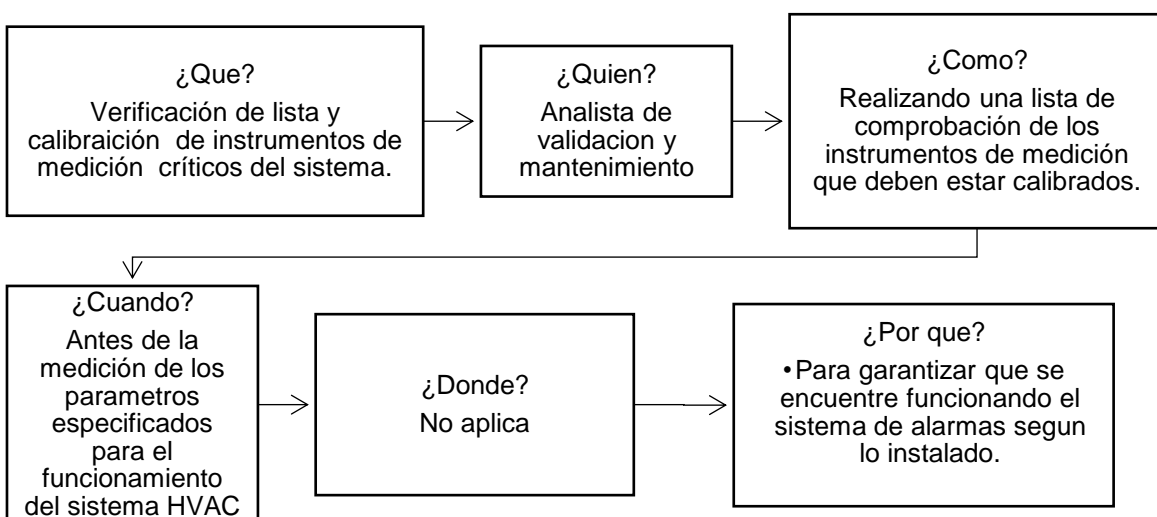
### 7.12 Nombre de la prueba.

Verificación de lista y calibración de instrumentos de medición críticos del sistema.

#### 7.12.1 Descripción.

La prueba consistió en realizar una lista de los instrumentos para monitorear los parámetros críticos y control del sistema.

<b>LABORATORIO MEDIQUIM</b>	<b>Código: CALHVAC-01</b>	
<b>PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES</b>		Página 20 de 21
<b>Fecha de emisión: Abril/2021</b>		<b>Edición: 01</b>
		<b>Vigencia: Abril/2024</b>



### 7.12.2 Especificación.


La lista cuenta con los instrumentos instalados para monitoreo y control del sistema HVAC y la certificación de calibración.

### 7.12.3 Instrumentos de medición.

No aplica.

### 7.12.4 Resultados.

Componentes de la lista de verificación de calibración de instrumentos críticos de medición	Fecha de prueba	¿La lista de verificación cuenta con lo requerido?		Cuenta con certificado de calibración como comprobante	
		Si	No	Si	No
Calibración de Termohidrómetro	10/04/2021	✓		✓	
Calibración de manómetros de presión diferencial	1/04/2021	✓		✓	

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-01	
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCION DE MEDICAMENTOS LIQUIDOS NO ESTERILES		Página 21 de 21
Fecha de emisión: Abril/2021		Edición: 01
		Vigencia: Abril/2024

Componentes de la lista de verificación de calibración de instrumentos críticos de medición	Fecha de prueba	¿La lista de verificación cuenta con lo requerido?		Cuenta con certificado de calibración como comprobante	
		Si	No	Si	No
Calibración de contador de partículas	10/04/2021	✓		✓	
<b>Desviaciones:</b>					
<b>Realizó (firma/fecha)</b>			<b>Verificó (firma/fecha)</b>		
CR 10/04/2021			ES 10/04/2021		


### 8.0 Criterios de recalificación.

- Cambio de algún componente importante del sistema.
- Vencimiento del estado validado (se definirán los plazos del estado validado en el plan maestro de validación).

### 9.0 Anexos.

Se enlistarán todos los documentos, instrumentos, etc, que se utilizaron para la realización de esta calificación, posteriormente se colocaran las respectivas imágenes con el fin de dejar constancia de lo utilizado.

## **5.2.2. Informe de Calificación de Instalación<sup>(1,3,4)</sup>**

<b>LABORATORIO MEDIQUIM</b>	<b>Código: CALHVAC-02</b>	
<b>INFORME DE CALIFICACIÓN DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.</b>		Página 1 de 4
		<b>Edición: 01</b>
<b>Fecha de emisión:</b> Abril/2021	<b>Vigencia:</b> Abril/2024	

### PROGRAMACIÓN


<b>Fecha inicio:</b> 1/04/2021	<b>Fecha finalización:</b> 30/04/2021
--------------------------------	---------------------------------------

#### 1. Resumen de la calificación:


En esta calificación se realizó la verificación documental del sistema HVAC con el fin de verificar que se cumplieron los requerimientos de usuarios previstos previos a la compra del sistema, las cuales fueron definidas por los responsables.

#### 2. Resultados:

<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>	<b>Cumple/No cumple</b>
Verificación del Manual de instalación, operación y mantenimiento de la unidad manejadora de aire.	Manual debe de contar con al menos puntos básicos de su instalación, operación y mantenimiento.	Conforme.	Cumple.
Verificación de planos de clasificación de limpieza de áreas.	Se deberá contar con un plano donde se identifiquen las áreas por nombre, código y la clasificación de limpieza.	Conforme.	Cumple.
Verificación de planos de localización y áreas de servicio de las unidades manejadoras de aire (UMA).	Las unidades manejadoras de aire deben estar localizada según la versión del plano vigente, identificada con un código numérico o alfanumérico y tener definido las áreas de prestación de servicio.	Conforme.	Cumple.
Verificación de planos de recorrido de ductos tal como fueron construidos.	Los ductos deberán estar ubicados según la versión del plano vigente.	Conforme.	Cumple.
Verificación de planos de difusores y rejillas.	Por cada área de fabricación se debe tener un plano actualizado y vigente donde se identifiquen las ubicaciones de los difusores y rejillas.	Conforme.	Cumple.
Verificación de planos de localización de manómetros de presión diferencial.	Se deberá identificar en un plano los manómetros que medirán las presiones	Conforme.	Cumple.

<b>LABORATORIO MEDIQUIM</b>	<b>Código: CALHVAC-02</b>	
<b>INFORME DE CALIFICACIÓN DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.</b>		Página 2 de 4
		<b>Edición: 01</b>
<b>Fecha de emisión:</b> Abril/2021	<b>Vigencia:</b> Abril/2024	

<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>	<b>Cumple/No cumple</b>
	diferenciales entre salas adyacentes.		
Verificación de planos o diagramas de zonificación de UMA (lugares a los cuales abastece cada UMA).	Cada Unidad Manejadora de Aire (UMA) deberá estar representada en un plano donde especifique cuales son las salas que abastece.	Conforme.	Cumple.
<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>	<b>Cumple/No cumple</b>
Verificación de planos de presión diferencial y dirección de flujo de aire.	Las presiones diferenciales entre salas adyacentes de la misma clasificación de limpieza deberán ser mayor a 5 Pa, entre salas adyacentes de distinta clasificación de limpieza deberá ser mayor o igual a 15 Pa.	Conforme.	Cumple.
Tabla de condiciones de las salas.	Se deberá contar con una tabla de condiciones donde se especifiquen las condiciones de temperatura, humedad relativa, presión diferencial, los niveles de partículas viables, los niveles de partículas máximos y los cambios de aire por hora de cada sala.	Conforme.	Cumple.
Descripción del sistema de control.	La descripción del sistema de control del sistema HVAC deberá de contener las descripciones necesarias para el funcionamiento de la misma.	Conforme.	Cumple.
Descripción del sistema de alarmas.	La lista deberá contener las alarmas con las cuales cuenta el sistema HVAC, la descripción del tipo de alarma y las acciones a tomar en caso de ocurrir.	Conforme.	Cumple.
Verificación de lista y calibración de instrumentos	La lista deberá contener los instrumentos instalados para	Conforme.	Cumple.

<b>LABORATORIO MEDIQUIM</b>	<b>Código: CALHVAC-02</b>	
<b>INFORME DE CALIFICACIÓN DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.</b>		Página 3 de 4
<b>Fecha de emisión: Abril/2021</b>		<b>Edición: 01</b>
<b>Vigencia: Abril/2024</b>		

<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>	<b>Cumple/No cumple</b>
de medición críticos del sistema.	monitoreo y control del sistema HVAC y la certificación de calibración.		

### 3. Desviaciones:

<b>Prueba</b>	<b>Desviación</b>
N/A	N/A

### 4. Justificación de la aceptación de la desviación:

<b>Prueba</b>	<b>Justificación</b>
N/A	N/A

### 5. Impacto sobre el sistema:

<b>Prueba</b>	<b>Impacto</b>
N/A	N/A

### 6. Conclusiones:

En base a los resultados obtenidos en las diferentes pruebas realizadas, se considera que el sistema ha cumplido la calificación de instalación y por lo consiguiente se encuentra listo para la siguiente etapa de la calificación.

### 7. Dictamen:

**CALIFICADO**




**NO CALIFICADO**




### 8. Aprobaciones



<b>LABORATORIO MEDIQUIM</b>	<b>Código: CALHVAC-02</b>	
<b>INFORME DE CALIFICACIÓN DE INSTALACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.</b>		Página 4 de 4
		<b>Edición: 01</b>
<b>Fecha de emisión:</b> Abril/2021	<b>Vigencia:</b> Abril/2024	

<b>Nombre</b>	<b>Elaboro</b> Claudia Rivera	<b>Reviso</b> Eduardo Sanabria	<b>Autorizo</b> Ariana García
<b>Firma</b>	<b>CR</b>	<b>ES</b>	<b>AG</b>
<b>Cargo:</b>	<b>Analista de validación</b>	<b>Coordinador de validación</b>	<b>Gerente de calidad</b>
<b>Fecha</b>	<b>11/05/2021</b>	<b>12/05/2021</b>	<b>13/5/2021</b>

### **5.2.3. Protocolo de Calificación de Operación<sub>(1,4)</sub>**

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-03	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 1 de 16
		Edición: 01
Fecha de emisión: mayo/2021	Vigencia: mayo/2024	

### PROGRAMACIÓN

Periodo de ejecución: <u>1</u> <u>mes</u>	Fecha inicio: 1/05/2021	Fecha finalización: 30/05/2021
--	----------------------------	--------------------------------

### MOTIVO DE CALIFICACIÓN

Calificación: <u>X</u>	Recalificación: ____	Por cambio: ____
------------------------	----------------------	------------------

Otro: \_\_\_\_\_

Nombre	Elaboro Claudia Rivera	Reviso Eduardo Sanabria	Autorizo Ariana García
Firma	CR	ES	AR
Cargo:	Analista de validación	Coordinador de validación	Gerente de calidad
Fecha	11/05/2021	11/05/2021	11/5/2021

### 1. Objetivo

Verificar el correcto funcionamiento del sistema de Ventilación, calefacción y Aire Acondicionado (HVAC) en la planta de producción de medicamentos líquidos no estériles, a fin de evidenciar el cumplimiento de especificaciones de operación acorde a requisitos según reglamento vigente RTCA 11.03.42:07.

### 2. Alcance.


El presente protocolo aplica para la calificación de operación del sistema HVAC y todos sus componentes, los cuales abastecen la planta de fabricación del departamento líquidos no estériles del Laboratorio Mediquim.

### 3. Pre requisitos para calificación.

- Finalización de la calificación de instalación del sistema HVAC.
- Calibración vigente de los instrumentos de medición de parámetros a calificar.

### 4. Responsabilidades.

Coordinador de validación: (Eduardo Sanabria)

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-03	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 2 de 16
		Edición: 01
Fecha de emisión: mayo/2021	Vigencia: mayo/2024	

- Elaboro los protocolos de calificación.
- Planifico las actividades de calificación.
- Ejecuto los protocolos y emite el dictamen de calificación

Jefe de producción: (Juan Pérez)

- Reviso el protocolo de calificación y su reporte para poder verificar que este cuente con todos los requerimientos necesarios para calificar el sistema HVAC y así hacer cumplir las buenas prácticas de manufactura.

Mantenimiento: (Gustavo López)


- Elaboro los procedimientos de mantenimiento del sistema HVAC y de limpieza del mismo
- Realizo cronogramas de mantenimiento anual preventivo.
- Da el soporte técnico necesario para desarrollar las actividades de calificación.

### 5.Referencias.

- Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) undécima edición
- NOM-059-SAA1-2006

### 6.Descripción del sistema.

La planta de fabricación de líquidos no estériles está conformada por un sistema HVAC que se compone de 5 unidades manejadoras de aire para suministrar aire limpio a las diferentes áreas de producción tales como pesado de materia prima (clase D), área de lavado de equipo (claseD), etc. (ver tabla resumen de condiciones de las áreas en anexo 7) de las que se compone la planta. Las 5 manejadoras de aire suministran condiciones de temperatura dentro del rango de especificación normativo (ver anexo 8) de 18 a 25 °C y una humedad relativa de 30 a 65 %, con presiones diferenciales positivas mayores o iguales a 15 Pa, con cambios de aire promedio de entre los 10 a 20 por hora.

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-03	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 3 de 16
		Edición: 01
Fecha de emisión: mayo/2021	Vigencia: mayo/2024	

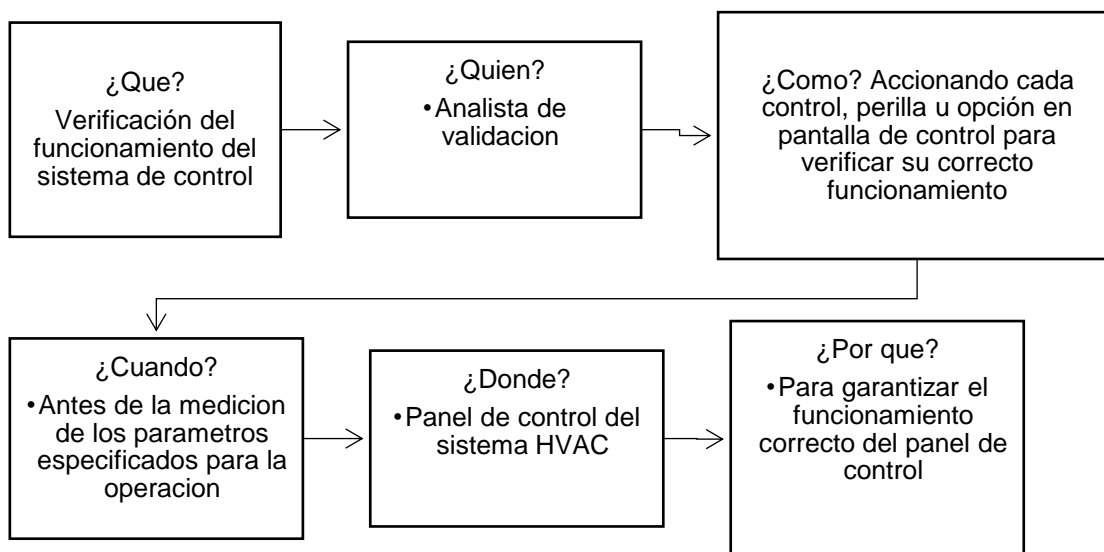
## 7.Pruebas.

### 7.1 Nombre de la prueba.

Verificación de funcionamiento de sistema de control.


#### 7.1.1 Descripción.

La prueba consistió en accionar botones, teclas, perillas, desplegar menú de pantallas, niveles de acceso, regular parámetros o programar con el fin de verificar: Encendido/ apagado del equipo, paros de emergencia del equipo, regulación de las condiciones ambientales, programaciones de encendido/ Apagado automático.



#### 7.1.2 Especificación.

Cada control accionado, regulado o programado debe ejecutar la instrucción para la cual fue diseñado. Se debe registrar y definir los niveles de accesos.

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-03	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 4 de 16
		Edición: 01
Fecha de emisión: mayo/2021	Vigencia: mayo/2024	

### 7.1.3 Instrumentos de medición.

No aplica


### 7.1.4 Resultados.

Verificación de funcionamiento del sistema de control	Fecha de prueba	¿Se accionan los botones, teclas o perillas según la instrucción para la cual fue diseñado?		El componente puesto a prueba opera de manera correcta sin ningún inconveniente	
		Si	No	Si	No
Botón de encendido/apagado del equipo	5/05/2021	✓		✓	
Paro de emergencia	5/05/2021	✓		✓	
Regulación de las condiciones ambientales en panel de control	5/05/2021	✓		✓	
<b>Desviaciones/A</b>					
<b>Realizó (firma/fecha)</b>			<b>Verificó (firma/fecha)</b>		
CR 05/05/2021			ES 05/05/2021		

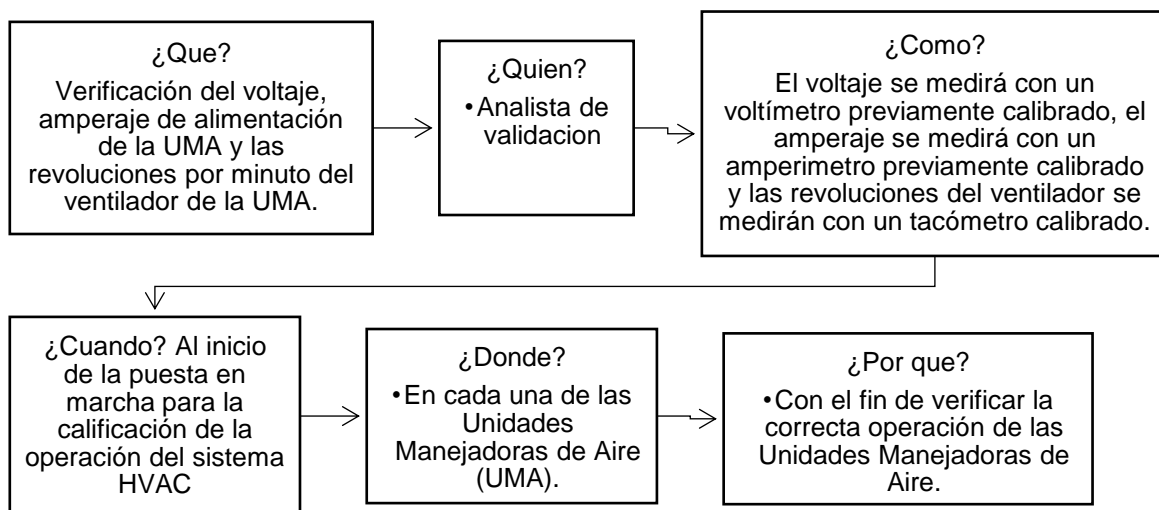
## 7.2 Nombre de la prueba.

Verificación de la Unidad Manejadora de Aire.

### 7.2.1 Descripción.

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-03	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 5 de 16
		Edición: 01
Fecha de emisión: mayo/2021	Vigencia: mayo/2024	

La prueba consistió en verificar ciertos parámetros de funcionamiento de las unidades manejadoras de aire con el fin de garantizar su correcto funcionamiento.




### 7.2.2 Especificación.

- Voltaje: 220 VCA  $\pm$  10 %.
- Amperaje: No mayor a 12 A.
- Giros del ventilador: No menor que 2529 RPM.

### 7.2.3 Instrumentos de medición.

Instrumento	Serie/modelo/código interno.	Método de calibración	Fecha de calibración
Voltímetro	123/PC-10/006	Potenciométrico	25/01/2021
Amperímetro	100039/X/007	Potenciométrico	25/01/2021
Tacómetro	24698/PRO TEC/008	Cabina de flujo	25/01/2021

### 7.2.4 Resultados.

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-03	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 6 de 16
		Edición: 01
Fecha de emisión: mayo/2021	Vigencia: mayo/2024	

Pruebas	Fecha de prueba	Cumple especificaciones	
		Si	No
Voltaje	06/05/2021	✓	
Amperaje	06/05/2021	✓	
RPM del ventilador	06/05/2021	✓	
<b>Desviaciones: N/A</b>			
<b>Realizó (firma/fecha)</b>		<b>Verificó (firma/fecha)</b>	
<b>CR 06/05/2021</b>		<b>ES 06/05/2021</b>	


### 7.3 Nombre de la prueba.

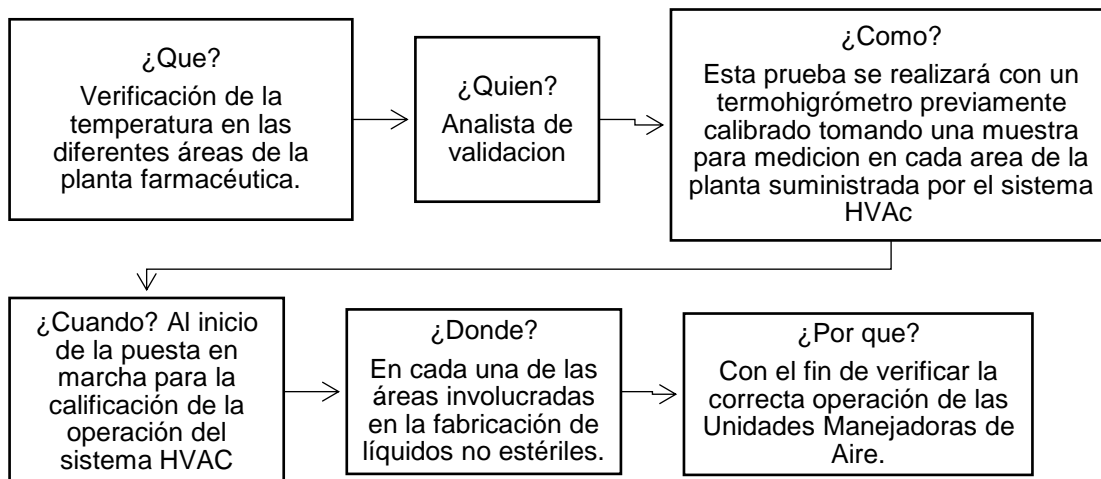
Monitoreo y control de parámetros de temperatura de UMA.

#### 7.3.1 Descripción.

La prueba consistió en muestrear todas las áreas de la planta farmacéutica y verificar que la temperatura se encuentra dentro de los parámetros establecidos.



<b>LABORATORIO MEDIQUIM</b>	<b>Código: CALHVAC-03</b>	
<b>PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.</b>		Página 7 de 16
		<b>Edición: 01</b>
<b>Fecha de emisión: mayo/2021</b>		<b>Vigencia: mayo/2024</b>



### 7.3.2 Especificación.


18– 25 °C

### 7.3.3 Instrumentos de medición.

Instrumento	Serie/modelo/código interno.	Método de calibración	Fecha de calibración
Termohidrómetro	6639/TC-41/005	Método de flujo dividido y por comparación	10/01/2021

### 7.3.4 Resultados.

Áreas	Fecha de prueba	Temperatura	Cumple especificaciones	
			Si	No
Pesado de materia prima.	06/05/2021	20.1 °C	✓	
Lavado de equipo.	06/05/2021	21.2 °C	✓	
Bodega de equipo limpio.	06/05/2021	21.0 °C	✓	
Fabricación de líquidos.	06/05/2021	20.5 °C	✓	
Empaque primario.	06/05/2021	20.8 °C	✓	

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-03	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 8 de 16
		Edición: 01
Fecha de emisión: mayo/2021	Vigencia: mayo/2024	

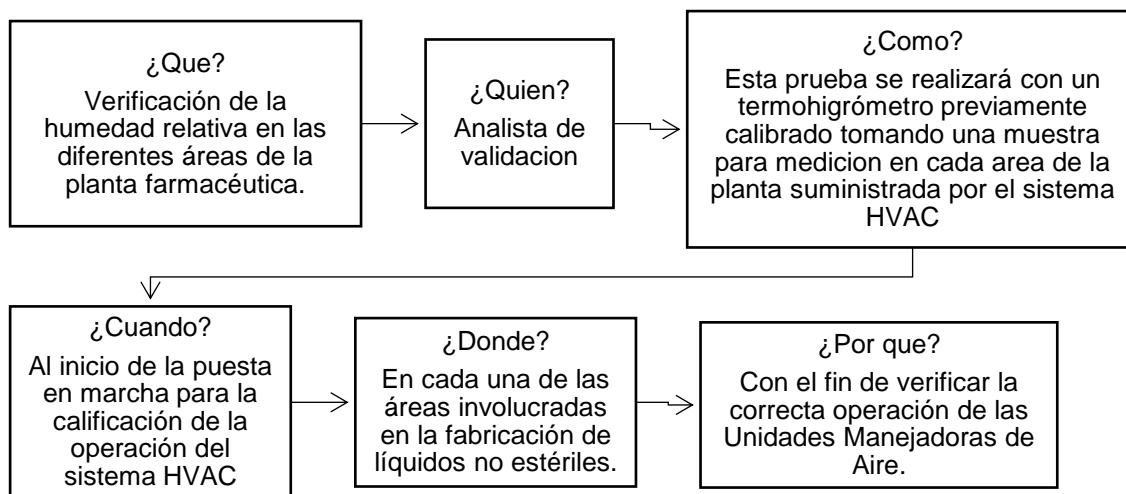
Áreas	Fecha de prueba	Temperatura	Cumple especificaciones	
			Si	No
Empaque secundario.	06/05/2021	21.1 °C	✓	
Almacén de producto terminado.	06/05/2021	22.0 °C	✓	
<b>Desviaciones:N/A</b>				
<b>Realizó (firma/fecha)</b>		<b>Verificó (firma/fecha)</b>		
<b>CR 06/05/2021</b>		<b>ES 06/05/2021</b>		

#### 7.4 Nombre de la prueba.

Monitoreo y control de parámetros de humedad relativa de UMA.


##### 7.4.1 Descripción.

La prueba consistió en muestrear todas las áreas de la planta farmacéutica y verificar que la humedad relativa se encuentra dentro de los parámetros establecidos.



##### 7.4.2 Especificación.

30 – 65%

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-03	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 9 de 16
		Edición: 01
Fecha de emisión: mayo/2021	Vigencia: mayo/2024	

#### 7.4.3 Instrumentos de medición.

Instrumento	Serie/modelo/código interno.	Método de calibración	Fecha de calibración
Termohidrómetro	6639/TC-41/005	Método de flujo dividido y por comparación	10/01/2021

#### 7.4.4 Resultados.


Áreas	Fecha de prueba	Humedad Relativa	Cumple especificaciones	
			Si	No
Pesado de materia prima.	06/05/2021	40.3%	✓	
Lavado de equipo.	06/05/2021	50.6%	✓	
Bodega de equipo limpio.	06/05/2021	47.3%	✓	
Fabricación de líquidos.	06/05/2021	48.6%	✓	
Empaque primario.	06/05/2021	46.9%	✓	
Empaque secundario.	06/05/2021	45.7%	✓	
Almacén de producto terminado.	06/05/2021	42.4%	✓	
<b>Desviaciones:</b> N/A				
<b>Realizó (firma/fecha)</b>		<b>Verificó (firma/fecha)</b>		
<b>CR 06/05/2021</b>		<b>ES 06/05/2021</b>		

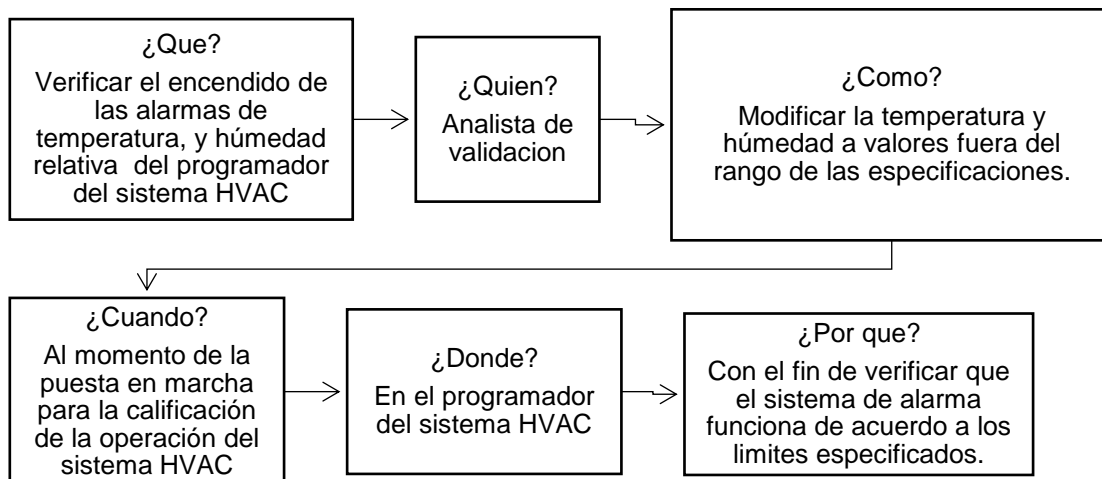
#### 7.5 Nombre de la prueba.

Verificación de alarmas de seguridad.

##### 7.5.1 Descripción.

La prueba consistió en verificar por inspección visual y audible las alarmas o dispositivos de seguridad que posee el sistema HVAC procediendo a accionarlas en el panel de control de manera que se compruebe que funcionan correctamente.

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-03	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 10 de 16
		Edición: 01
Fecha de emisión: mayo/2021	Vigencia: mayo/2024	



### 7.5.2 Especificación.


Todas las alarmas funcionan de manera correcta.

### 7.5.3 Instrumento de medición.

No aplica.

### 7.5.4 Resultados.

Pruebas	Fecha de prueba	Cumple especificaciones	
		Si	No
Activación de alarma sonora de temperatura alta.	07/05/2021	✓	
Activación de alarma sonora de temperatura baja.	07/05/2021	✓	
Activación de alarma visual de temperatura alta.	07/05/2021	✓	
Activación de alarma visual de temperatura baja.	07/05/2021	✓	
Activación de alarma sonora de humedad relativa alta.	07/05/2021	✓	
Activación de alarma sonora de humedad relativa baja.	07/05/2021	✓	
Activación de alarma visual de humedad relativa alta.	07/05/2021	✓	

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-03	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 11 de 16
		Edición: 01
Fecha de emisión: mayo/2021	Vigencia: mayo/2024	

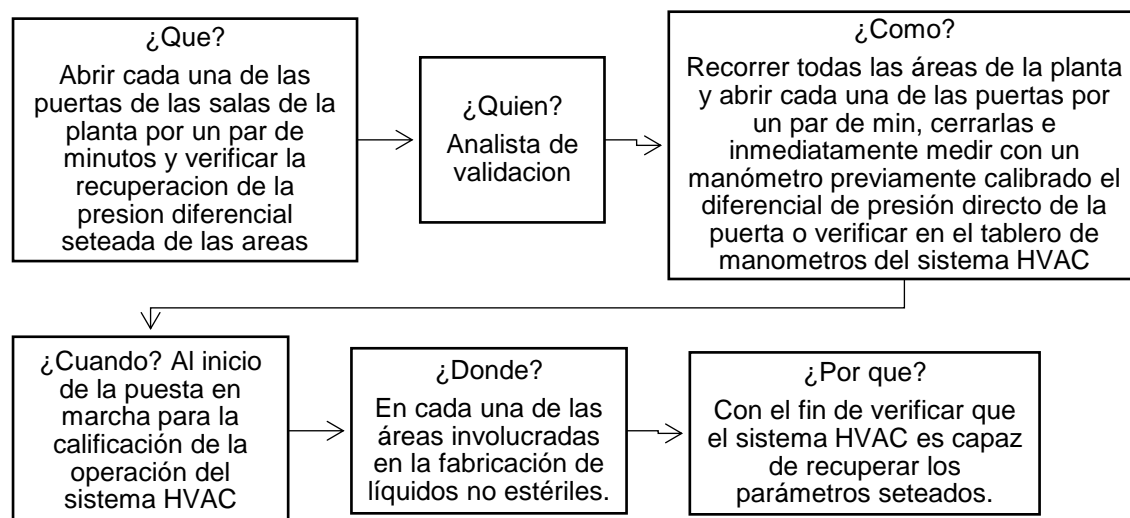
Pruebas	Fecha de prueba	Cumple especificaciones	
		Si	No
Activación de alarma visual de humedad relativa baja.	07/05/2021	✓	
<b>Desviaciones: N/A</b>			
<b>Realizó (firma/fecha)</b>		<b>Verificó (firma/fecha)</b>	
<b>CR 07/05/2021</b>		<b>ES 07/05/2021</b>	


## 7.6 Nombre de la prueba.

Apertura de pruebas (recuperación del diferencial de presión).

### 7.6.1 Descripción.

Consistió en mantener las puertas abiertas de cada una de las áreas durante un par de minutos, posteriormente cerrarla y verificar en el tablero de manómetros de presión diferencial del sistema HVAC, si se recupera la presión diferencial seteada para cada área de la planta.



LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-03	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 12 de 16
		Edición: 01
Fecha de emisión: mayo/2021	Vigencia: mayo/2024	

### 7.6.2 Especificación.


Presión diferencial:  $\geq 5$  Pa

### 7.6.3 Instrumentos de medición.

Instrumento	Serie/modelo/código interno.	Método de calibración	Fecha de calibración
Manómetro de presión diferencial	2325/AFG/001	Calibración hidráulica	10/04/2021

### 7.6.4 Resultados.

Áreas	Fecha de prueba	Presión diferencial.	Cumple especificaciones	
			Si	No
Pesado de materia prima.	08/05/2021	6 Pa	✓	
Lavado de equipo.	08/05/2021	5 Pa	✓	
Bodega de equipo limpio.	08/05/2021	5 Pa	✓	
Fabricación de líquidos.	08/05/2021	7 Pa	✓	
Empaque primario.	08/05/2021	5 Pa	✓	
Empaque secundario.	08/05/2021	5 Pa	✓	
Almacén de producto terminado.	08/05/2021	6 Pa	✓	
<b>Desviaciones: N/A</b>				
<b>Realizó (firma/fecha)</b>		<b>Verificó (firma/fecha)</b>		
<b>CR 08/05/2021</b>		<b>CR 08/05/2021</b>		

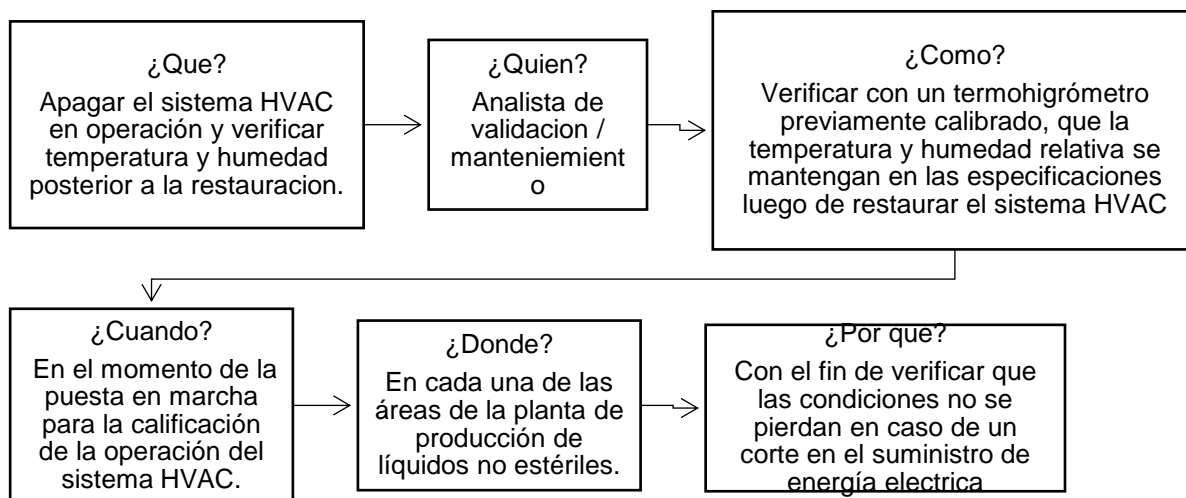
LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-03	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 13 de 16
		Edición: 01
Fecha de emisión: mayo/2021	Vigencia: mayo/2024	

## 7.7 Nombre de la prueba.

Apagado del sistema en operación para la prueba de recuperación.

### 7.7.1 Descripción.

La prueba se realizó apagando el sistema HVAC durante su operación, simulando un corte en el suministro de energía, con el fin de verificar que la temperatura y humedad relativa no se salga de los parámetros establecidos.




### 7.7.2 Especificación.

Temperatura: 18 – 25 °C

Humedad Relativa: 30 – 65 °C

### 7.7.3 Instrumento de medición:

Instrumento	Serie/modelo/código interno.	Método de calibración	Fecha de calibración
Termohigrómetro	6639/TC-41/005	Método de flujo dividido y por comparación	10/01/2021

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-03	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 14 de 16
		Edición: 01
Fecha de emisión: mayo/2021	Vigencia: mayo/2024	

### 7.7.4 Resultados.

Áreas	Fecha de prueba	Temperatura	Humedad Relativa	Cumple especificaciones	
				Si	No
Pesado de materia prima.	11/05/2021	22.3 °C	55.2%	✓	
Lavado de equipo.	11/05/2021	21.8 °C	60.1%	✓	
Pesado de materia prima.	11/05/2021	22.3 °C	55.2%	✓	
Lavado de equipo.	11/05/2021	21.8 °C	60.1%	✓	
Bodega de equipo limpio.	11/05/2021	21.3 °C	59.9%	✓	
Fabricación de líquidos.	11/05/2021	22.5 °C	50.4%	✓	
Empaque primario.	11/05/2021	20.8 °C	46.9%	✓	
Empaque secundario.	11/05/2021	21.5 °C	46.7%	✓	
Almacén de producto terminado.	11/05/2021	20.5 °C	43.9%	✓	
<b>Desviaciones:</b> N/A					
<b>Realizó (firma/fecha)</b>			<b>Verificó (firma/fecha)</b>		
CR 11/05/2021			ES 11/05/2021		


### 7.8 Nombre de la prueba.

Recuperación de condiciones ambientales después de activada la alarma de temperatura y humedad fuera de especificación en el sistema HVAC.

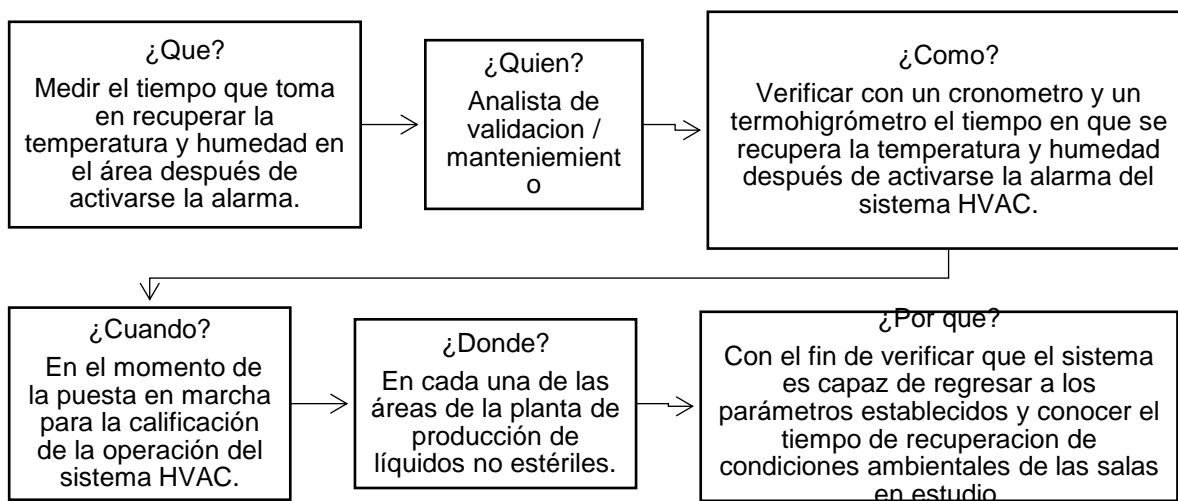
#### 7.8.1 Descripción.

Consistió en medir el tiempo que se tarda una sala determinada en alcanzar las condiciones establecidas cuando se activa la alarma



LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-03	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 15 de 16
		Edición: 01
Fecha de emisión: mayo/2021	Vigencia: mayo/2024	

de temperatura y humedad que alerta que una sala esta fuera de los valores establecidos.




### 7.8.2 Especificación.

3 – 6 minutos.

### 7.8.3 Instrumentos de medición.

Instrumento	Serie/modelo/código interno.	Método de calibración	Fecha de calibración
Cronometro	4558/Timex pro/009	N/A	N/A
Termohigrómetro	6639/TC-41/005	Método de flujo dividido y por comparación	10/01/2021

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-03	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 16 de 16
		Edición: 01
Fecha de emisión: mayo/2021	Vigencia: mayo/2024	

#### 7.8.4 Resultados:

Áreas	Fecha de prueba	Temperatura	HR%	Tiempo de recuperación	Cumple especificaciones	
					Si	No
Pesado de materia prima.	14/05/2021	24.9 °C	51%	4 minutos	✓	
Lavado de equipo.	14/05/2021	24.9 °C	55%	3 minutos	✓	
Bodega de equipo limpio.	14/05/2021	24.9 °C	52%	3 minutos	✓	
Fabricación de líquidos.	14/05/2021	24.9 °C	51%	5 minutos	✓	
Empaque primario.	14/05/2021	24.9 °C	52%	4 minutos	✓	
Empaque secundario.	14/05/2021	24.9 °C	53%	4 minutos	✓	
Almacén de producto terminado.	14/05/2021	24.9 °C	51%	4 minutos	✓	
<b>Desviaciones: N/A</b>						
<b>Realizó (firma/fecha)</b>				<b>Verificó (firma/fecha)</b>		
CR 14/05/2021				ES 14/05/2021		


#### 8. Criterios de recalificación.

- Cambio de algún componente importante del sistema.
- Vencimiento del estado validado (se definirán los plazos del estado validado en el plan maestro de validación).

#### 9. Anexos.

Se enlistarán todos los documentos, instrumentos, etc, que se utilizaron para la realización de esta calificación, posteriormente se colocaran las respectivas imágenes con el fin de dejar constancia de lo utilizado.

#### **5.2.4. Informe de calificación de operación<sup>(1,4)</sup>**

<b>LABORATORIO MEDIQUIM</b>	<b>Código: CALHVAC-04</b>	
<b>INFORME DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.</b>		Página 1 de 3
		<b>Edición: 01</b>
<b>Fecha de emisión: mayo/2021</b>		<b>Vigencia: mayo/2024</b>

## PROGRAMACIÓN


<b>Fecha inicio: 1/05/2021</b>	<b>Fecha finalización: 30/05/2021</b>
--------------------------------	---------------------------------------

### 1. Resumen de la calificación:

En esta calificación se realizaron y documentaron las pruebas para verificar que el sistema HVAC que se ha instalado, este operando de manera prevista. Para la realización de esta calificación se llevaron a cabo dos tipos de pruebas de operación normales y pruebas en el peor de los casos con el fin de comprobar que el sistema es robusto y se comporta de manera prevista aun trabajando en las peores condiciones.

### 2. Resultados:

<b>Prueba</b>	<b>Especificaciones</b>	<b>Resultados</b>	<b>Cumple/No cumple</b>
Verificación del funcionamiento de sistema de control.	Cada control accionado, regulado o programado debe ejecutar la instrucción para la cual fue diseñado.	Conforme.	Cumple.
Verificación de la Unidad Manejadora de Aire.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voltaje: 220 VCA <math>\pm</math> 10 %.</li> <li>• Amperaje: No mayor a 12 A.</li> <li>• RPM del ventilador: No menor que 2529.</li> </ul>	Conforme.	Cumple.
Monitoreo y control de parámetros de temperatura de la UMA.	18 – 25 °C	Conforme.	Cumple.
Monitoreo y control de parámetros de humedad relativa de la UMA.	30 – 65 %	Conforme.	Cumple.

<b>LABORATORIO MEDIQUIM</b>	<b>Código: CALHVAC-04</b>	
<b>INFORME DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.</b>		Página 2 de 3
		<b>Edición: 01</b>
<b>Fecha de emisión: mayo/2021</b>	<b>Vigencia: mayo/2024</b>	

<b>Prueba</b>	<b>Especificaciones</b>	<b>Resultados</b>	<b>Cumple/No cumple</b>
Verificación de alarmas y seguridad.	Todas las alarmas funcionan de manera correcta.	Conforme.	Cumple. Página 2 de 2
Apertura de puertas.	Presión diferencial: $\geq$ 5 Pa	Conforme.	Cumple.
Apagado del sistema en operación para la prueba de recuperación.	Temperatura: 18 – 25 °C Humedad Relativa: 30 – 65 °C	Conforme.	Cumple.
Recuperación de la temperatura después de activada la alarma.	3 – 6 minutos.	Conforme.	Cumple.

### 3. Desviaciones:

<b>Prueba</b>	<b>Desviación</b>
No aplica	No aplica

### 4. Justificación de la aceptación de la desviación:

<b>Prueba</b>	<b>Justificación</b>
No aplica	No aplica

### 5. Impacto sobre el sistema:


<b>Prueba</b>	<b>Impacto</b>
No aplica	No aplica

### 6. Conclusiones:

Con base a los resultados obtenidos en las diferentes pruebas realizadas, se considera que el sistema ha cumplido la calificación de operación y por lo consiguiente se encuentra listo para la siguiente etapa de la calificación.

### 7. Dictamen:


**CALIFICADO**  **NO CALIFICADO**

<b>LABORATORIO MEDIQUIM</b>	<b>Código: CALHVAC-04</b>	
<b>INFORME DE CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.</b>		Página 3 de 3
		<b>Edición: 01</b>
<b>Fecha de emisión: mayo/2021</b>		<b>Vigencia: mayo/2024</b>

## 8. Aprobaciones

<b>Nombre</b>	<b>Elaboro Claudia Rivera</b>	<b>Reviso Eduardo Sanabria</b>	<b>Autorizo Ariana García</b>
<b>Firma</b>	<b>CR</b>	<b>ES</b>	<b>AG</b>
<b>Cargo:</b>	<b>Analista de validación</b>	<b>Coordinador de validación</b>	<b>Gerente de calidad</b>
<b>Fecha</b>	<b>20/05/2021</b>	<b>21/05/2021</b>	<b>22/5/2021</b>

### **5.2.5. Protocolo de calificación de desempeño<sup>(1,2)</sup>**

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-05	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 1 de 18
		Edición: 01
Fecha de emisión: junio/2021	Vigencia: junio/2024	

### PROGRAMACIÓN

Periodo de ejecución: <u>1 mes</u>	Fecha inicio: 1/06/2021	Fecha finalización: 30/06/2021
------------------------------------	-------------------------	--------------------------------

### MOTIVO DE CALIFICACIÓN

Calificación: <u>X</u>	Recalificación: _____	Por cambio: _____
------------------------	-----------------------	-------------------

Otro: \_\_\_\_\_

Nombre	Elaboro Claudia Rivera	Reviso Eduardo Sanabria	Autorizo Ariana García
Firma	CR	ES	AG
Cargo:	Analista de validación	Coordinador de validación	Gerente de calidad
Fecha	03/06/2021	05/06/2021	06/06/2021

### 1. Objetivo

Verificar el correcto funcionamiento del sistema de Ventilación, calefacción y Aire Acondicionado (HVAC) en la planta de producción de medicamentos líquidos no estériles, a fin de evidenciar el cumplimiento de especificaciones de instalación, acorde a requisitos según reglamento vigente RTCA 11.03.42:07.


### 2. Alcance.

El presente protocolo aplica para la calificación de desempeño del sistema HVAC y todos sus componentes, los cuales abastecen de aire calidad farmacéutico a la planta de fabricación del departamento líquidos no estériles del Laboratorio Mediquim.

### 3. Pre requisitos para calificación.

- Finalización de la calificación de operación.



LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-05	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 2 de 18
		Edición: 01
Fecha de emisión: junio/2021	Vigencia: junio/2024	

- Calibración vigente de los instrumentos de medición de parámetros a calificar.

#### 4. Responsabilidades.

Coordinador de validación: (Eduardo Sanabria)

- Elaboro los protocolos de calificación.
- Planifico las actividades de calificación.
- Ejecuto los protocolos y emite el dictamen de calificación

Jefe de producción: (Juan Pérez)

- Reviso el protocolo de calificación y su reporte para poder verificar que este cuente con todos los requerimientos necesarios para calificar el sistema HVAC y así hacer cumplir las buenas prácticas de manufactura.

Mantenimiento: (Gustavo López)


- Elaboro los procedimientos de mantenimiento del sistema HVAC y de limpieza del mismo
- Realizo cronogramas de mantenimiento anual preventivo.
- Da el soporte técnico necesario para desarrollar las actividades de calificación.

#### 5. Referencias.

- Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) undécima edición
- NOM-059-SAA1-2006

#### 6. Descripción del sistema.

La planta de fabricación de líquidos no estériles está conformada por un sistema HVAC que se compone de 5 unidades manejadoras de aire para suministrar aire limpio a las diferentes áreas de producción tales como pesado de materia prima (clase D), área de lavado de equipo (clase D), etc. (ver tabla resumen de condiciones de las áreas en anexo 7) de las que se compone la planta. Las 5 manejadoras de aire suministran condiciones de

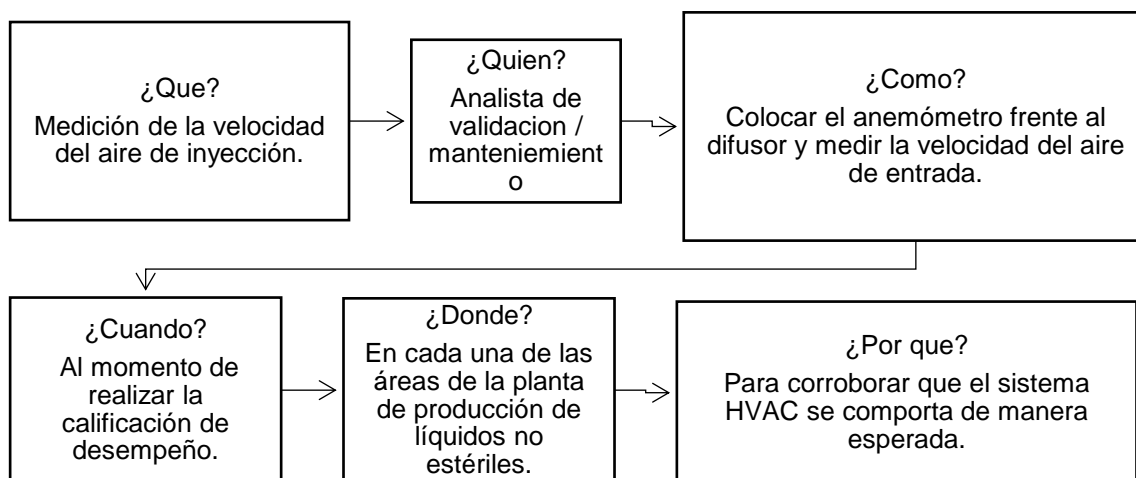
LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-05	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 3 de 18
		Edición: 01
Fecha de emisión: junio/2021	Vigencia: junio/2024	

temperatura dentro del rango de especificación normativo (ver anexo 8) de 18 a 25 °C y una humedad relativa de 30 a 65 %, con presiones diferenciales positivas mayores o iguales a 15 Pa, con cambios de aire promedio de entre los 10 a 20 por hora.

## 7. Pruebas.

### 7.1 Nombre de la prueba.

Velocidad del aire de inyección.




#### 7.1.1 Descripción.

Esta prueba consiste en realizar mediciones con un anemómetro previamente calibrado en cada difusor.

#### 7.1.2 Especificación.

0.0254-0.0508 m/s.

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-05	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 4 de 18
		Edición: 01
Fecha de emisión: junio/2021	Vigencia: junio/2024	

### 7.1.3 Instrumentos de medición.

Instrumento	Serie/modelo/código interno.	Método de calibración	Fecha de calibración
Anemómetro	26455/XDV/010	Túnel de viento S4.	01/12/2019

### 7.1.4 Resultados.


Áreas	Fecha de prueba	Velocidad del aire	Cumple especificaciones	
			Si	No
Pesado de materia prima.	03/06/2021	0.0381 m/s	✓	
Lavado de equipo.	03/06/2021	0.0383 m/s	✓	
Bodega de equipo limpio.	03/06/2021	0.0379 m/S	✓	
Fabricación de líquidos.	03/06/2021	0.0385 m/s	✓	
Empaque primario.	03/06/2021	0.0381 m/s	✓	
Empaque secundario.	03/06/2021	0.0380 m/s	✓	
Almacén de producto terminado.	03/06/2021	0.0381 m/s	✓	
<b>Desviaciones:</b>				
<b>Realizó (firma/fecha)</b>		<b>Verificó (firma/fecha)</b>		
CR 03/06/2021		ES 03/06/2021		

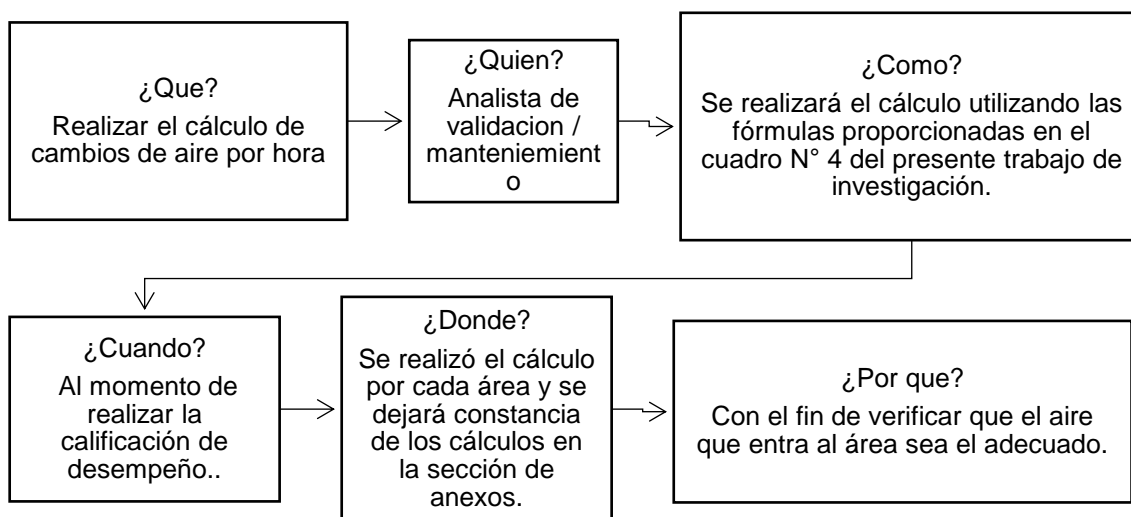
## 7.2 Nombre de la prueba.

Cálculo de cambios de aire.

### 7.2.1 Descripción.

Con los datos de la velocidad del aire y la superficie del área de los difusores de inyección o de extracción se puede calcular el caudal que ingresa o sale de la sala por unidad de tiempo, posteriormente se calculan los cambios de aire por hora, utilizando el caudal y el área del cuarto.

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-05	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 5 de 18
		Edición: 01
Fecha de emisión: junio/2021	Vigencia: junio/2024	



### 7.2.2 Especificación.


No menor a 20 cambios de aire por hora.

### 7.2.3 Instrumentos de medición.

No aplica.

### 7.2.4 Resultados.

Áreas	Fecha de prueba	Cambios de aire por hora	Cumple especificaciones	
			Si	No
Pesado de materia prima.	05/06/2020	35	✓	
Lavado de equipo.	05/06/2021	34	✓	
Bodega de equipo limpio.	05/06/2021	34	✓	
Fabricación de líquidos.	05/06/2021	36	✓	
Empaque primario.	05/06/2021	34	✓	
Empaque secundario.	05/06/2021	33	✓	

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-05	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 6 de 18
		Edición: 01
Fecha de emisión: junio/2021	Vigencia: junio/2024	

Áreas	Fecha de prueba	Cambios de aire por hora	Cumple especificaciones	
			Si	No
Almacén de producto terminado.	05/06/2021	34	✓	
<b>Desviaciones:</b>				
Realizó (firma/fecha)		Verificó (firma/fecha)		
CR 05/06/2021		ES 05/06/2021		

### 7.2.5 Ejemplo de cálculo de cambio de aire por hora.

Formula:  $CAH = \frac{60 \times Q}{Area}$ ; donde: Q= caudal (m<sup>3</sup>/h).

Ejemplo:

Datos: caudal (Q) medido de área de lavado de equipo: 1.7 m<sup>3</sup>/h

Volumen de área de lavado de equipo: 3 m<sup>3</sup>


$$CAH = \frac{60 \times 1.7(m^3/h)}{3 m^3} = 34 \text{ Cambios de aire por hora.}$$

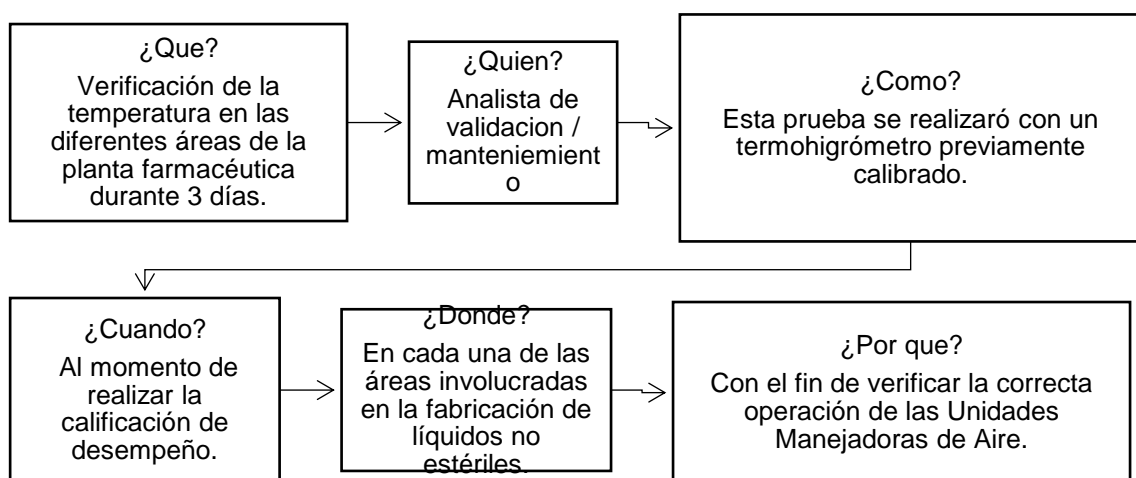
### 7.3 Nombre de la prueba.

Uniformidad de temperatura.

#### 7.3.1 Descripción.

La prueba consiste en monitorear la temperatura con un termohigrómetro por punto de muestreo definido ya sea en condiciones estáticas o condiciones dinámicas dentro de cada sala durante al menos 3 días.

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-05	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 7 de 18
		Edición: 01
Fecha de emisión: junio/2021	Vigencia: junio/2024	



### 7.3.2 Especificación.


18 – 25 °C.

### 7.3.3 Instrumentos de medición.

Instrumento	Serie/modelo/código interno.	Método de calibración	Fecha de calibración
Termohigrómetro	6639/TC-41/005	Método de flujo dividido y por comparación	05/01/2020

### 7.3.4 Resultados.


Día 1

<b>LABORATORIO MEDIQUIM</b>	<b>Código: CALHVAC-05</b>	
<b>PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.</b>		Página 8 de 18
		<b>Edición: 01</b>
<b>Fecha de emisión: junio/2021</b>		<b>Vigencia: junio/2024</b>

Áreas	Fecha de prueba	Temperatura	Cumple especificaciones	
			Si	No
Pesado de materia prima.	06/06/2021	20.1 °C	✓	
Lavado de equipo.	06/06/2021	21.2 °C	✓	
Bodega de equipo limpio.	06/06/2021	21.0 °C	✓	
Fabricación de líquidos.	06/06/2021	20.5 °C	✓	
Empaque primario.	06/06/2021	20.8 °C	✓	
Empaque secundario.	06/06/2021	21.1 °C	✓	
Almacén de producto terminado.	06/06/2021	22.0 °C	✓	
<b>Desviaciones:</b>				
<b>Realizó (firma/fecha)</b>			<b>Verificó (firma/fecha)</b>	
<b>CR 06/06/2021</b>			<b>ES 06/06/2021</b>	

**Día 2**

Áreas	Fecha de prueba	Temperatura	Cumple especificaciones	
			Si	No
Pesado de materia prima.	07/06/2021	20.1 °C	✓	
Lavado de equipo.	07/06/2021	21.2 °C	✓	
Bodega de equipo limpio.	07/06/2021	21.0 °C	✓	
Fabricación de líquidos.	07/06/2021	20.5 °C	✓	
Empaque primario.	07/06/2021	20.8 °C	✓	
Empaque secundario.	07/06/2021	21.1 °C	✓	

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-05	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 9 de 18
		Edición: 01
Fecha de emisión: junio/2021	Vigencia: junio/2024	

Áreas	Fecha de prueba	Temperatura	Cumple especificaciones	
			Si	No
Almacén de producto terminado.	07/06/2021	22.0 °C	✓	
<b>Desviaciones:</b>				
Realizó (firma/fecha)			Verificó (firma/fecha)	
CR 07/06/2021			ES 07/06/2021	


### Día 3

Áreas	Fecha de prueba	Temperatura	Cumple especificaciones	
			Si	No
Pesado de materia prima.	08/06/2021	20.1 °C	✓	
Lavado de equipo.	08/06/2021	21.2 °C	✓	
Bodega de equipo limpio.	08/06/2021	21.0 °C	✓	
Fabricación de líquidos.	08/06/2021	20.5 °C	✓	
Empaque primario.	08/06/2021	20.8 °C	✓	
Empaque secundario.	08/06/2021	21.1 °C	✓	
Almacén de producto terminado.	08/06/2021	22.0 °C	✓	
<b>Desviaciones:</b>				
Realizó (firma/fecha)			Verificó (firma/fecha)	
CR 08/06/2021			ES 08/06/2021	

#### 7.4 Nombre de la prueba.

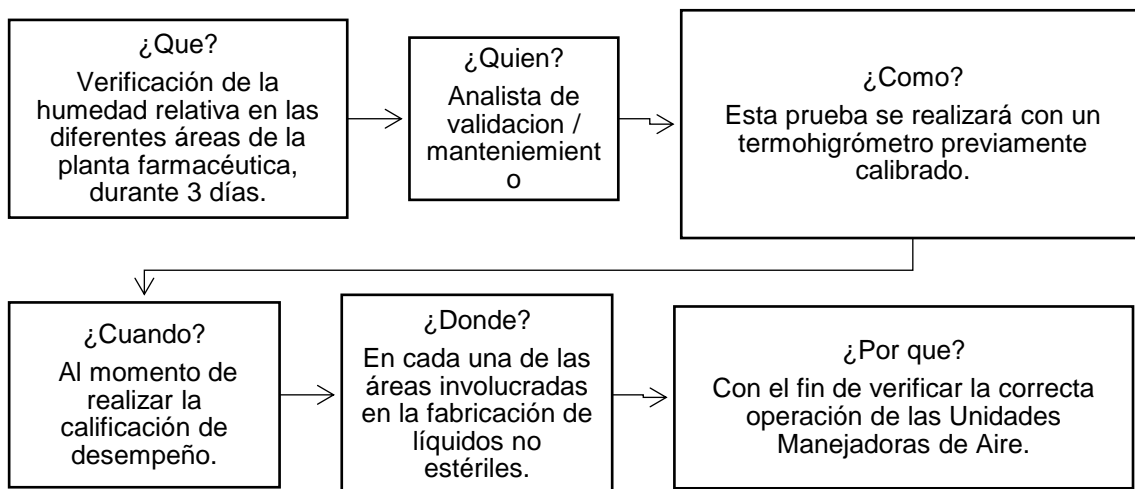
Uniformidad de humedad relativa.



LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-05	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 10 de 18
		Edición: 01
Fecha de emisión: junio/2021	Vigencia: junio/2024	

#### 7.4.1 Descripción.


La prueba consistió en monitorear la humedad relativa con un termohigrómetro por punto de muestreo definido (los mismos utilizados para uniformidad de temperatura) ya sea en condiciones estáticas o condiciones dinámicas dentro de cada sala durante al menos 3 días.



#### 7.4.2 Especificación. 30-65%

#### 7.4.3 Instrumentos de medición.

Instrumento	Serie/modelo/código interno.	Método de calibración	Fecha de calibración
Termohigrómetro	6639/TC-41/005	Método de flujo dividido y por comparación	05/01/2020

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-05	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 11 de 18
		Edición: 01
Fecha de emisión: junio/2021	Vigencia: junio/2024	


#### 7.4.4 Resultados.

##### Día 1

Áreas	Fecha de prueba	Humedad Relativa	Cumple especificaciones	
			Si	No
Pesado de materia prima.	10/06/2021	40.3%	✓	
Lavado de equipo.	10/06/2021	50.6%	✓	
Bodega de equipo limpio.	10/06/2021	47.3%	✓	
Fabricación de líquidos.	10/06/2021	48.6%	✓	
Empaque primario.	10/06/2021	46.9%	✓	
Empaque secundario.	10/06/2021	45.7%	✓	
Almacén de producto terminado.	10/06/2021	42.4%	✓	
<b>Desviaciones:</b>				
<b>Realizó (firma/fecha)</b>			<b>Verificó (firma/fecha)</b>	
CR 10/06/2021			ES 10/06/2021	

##### Día 2


Áreas	Fecha de prueba	Humedad Relativa	Cumple especificaciones	
			Si	No
Pesado de materia prima.	11/06/2021	40.3%	✓	
Lavado de equipo.	11/06/2021	50.6%	✓	
Bodega de equipo limpio.	11/06/2021	47.3%	✓	

<b>LABORATORIO MEDIQUIM</b>	<b>Código: CALHVAC-05</b>	
<b>PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.</b>		Página 12 de 18
		<b>Edición: 01</b>
<b>Fecha de emisión: junio/2021</b>	<b>Vigencia: junio/2024</b>	

Áreas	Fecha de prueba	Humedad Relativa	Cumple especificaciones	
			Si	No
Fabricación de líquidos.	11/06/2021	48.6%	✓	
Empaque primario.	11/06/2021	46.9%	✓	
Empaque secundario.	11/06/2021	45.7%	✓	
Almacén de producto terminado.	11/06/2021	42.4%	✓	
<b>Desviaciones:</b>				
<b>Realizó (firma/fecha)</b>			<b>Verificó (firma/fecha)</b>	
<b>CR 11/06/2021</b>			<b>ES 11/06/2021</b>	

### Día 3

Áreas	Fecha de prueba	Humedad Relativa	Cumple especificaciones	
			Si	No
Pesado de materia prima.	12/06/2021	40.3%	✓	
Lavado de equipo.	12/06/2021	50.6%	✓	
Bodega de equipo limpio.	12/06/2021	47.3%	✓	
Fabricación de líquidos.	12/06/2021	48.6%	✓	
Empaque primario.	12/06/2021	46.9%	✓	
Empaque secundario.	12/06/2021	45.7%	✓	

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-05	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 13 de 18
		Edición: 01
Fecha de emisión: junio/2021	Vigencia: junio/2024	

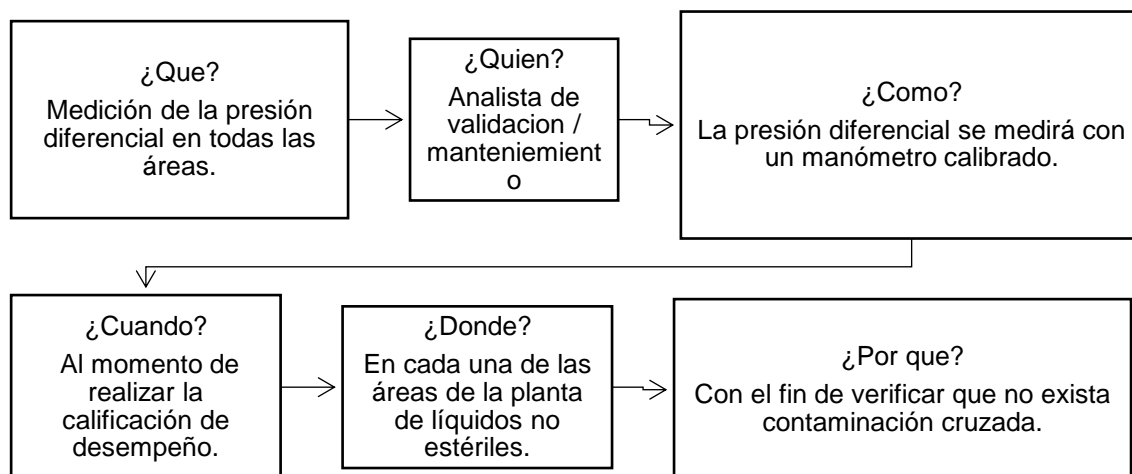
Áreas	Fecha de prueba	Humedad Relativa	Cumple especificaciones	
			Si	No
Almacén de producto terminado.	12/06/2021	42.4%	✓	
<b>Desviaciones:</b>				
Realizó (firma/fecha)			Verificó (firma/fecha)	
CR 12/06/2021			ES 12/06/2021	


### 7.5 Nombre de la prueba.

Presión diferencial entre cuartos adyacentes.

#### 7.5.1 Descripción.

La prueba consiste en medir utilizando un manómetro diferencial con mangueras flexibles, la presión diferencial entre salas anexas colocando una manguera en el cuarto a medir y la otra en el adyacente, durante la prueba ninguna puerta debe estar abierta.



LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-05	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 14 de 18
		Edición: 01
Fecha de emisión: junio/2021	Vigencia: junio/2024	

### 7.5.2 Especificación.

Para salas con la misma clase de limpieza: > 5 Pa.

Para salas con diferente clase de limpieza: > 15 Pa.

### 7.5.3 Instrumentos de medición.


Instrumento	Serie/modelo/código interno.	Método de calibración	Fecha de calibración
Manómetro de presión diferencial	2325/AFG/001	Calibración hidráulica	05/01/2020

### 7.5.4 Resultados.

Áreas	Fecha de prueba	Presión diferencial.	Cumple especificaciones	
			Si	No
Pesado de materia prima.	14/06/2021	16 Pa	✓	
Lavado de equipo.	14/06/2021	5 Pa	✓	
Bodega de equipo limpio.	14/06/2021	5 Pa	✓	
Fabricación de líquidos.	14/06/2021	16 Pa	✓	
Empaque primario.	14/06/2021	5 Pa	✓	
Empaque secundario.	14/06/2021	5 Pa	✓	
Almacén de producto terminado.	14/06/2021	6 Pa	✓	
<b>Desviaciones:</b>				
<b>Realizó (firma/fecha)</b>		<b>Verificó (firma/fecha)</b>		
CR 14/06/2021		ES 14/06/2021		

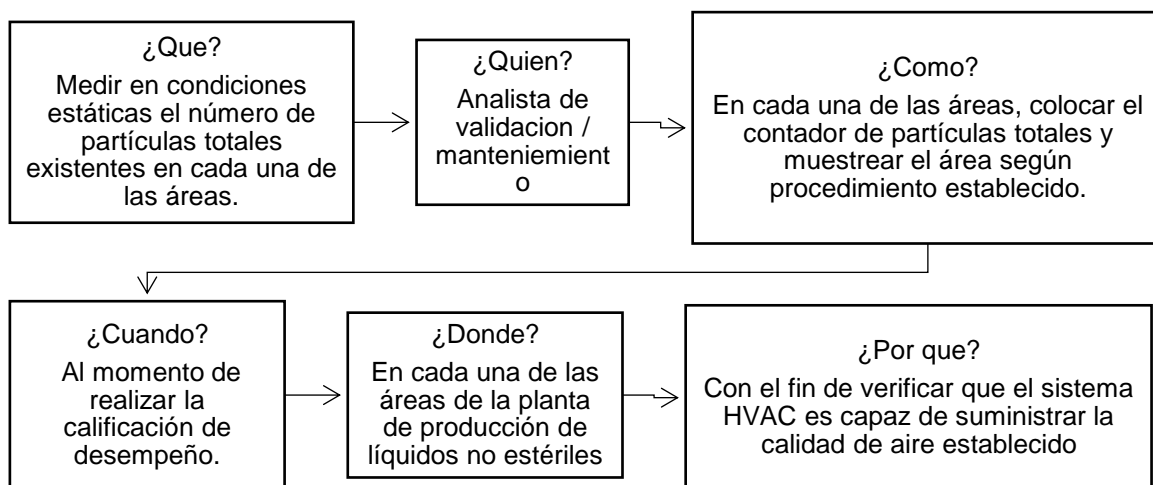
### 7.6 Nombre de la prueba.

Conteo de partículas totales.

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-05	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 15 de 18
		Edición: 01
Fecha de emisión: junio/2021	Vigencia: junio/2024	

### 7.6.1 Descripción.


La prueba consiste en medir en cada una de las áreas en condiciones estáticas con un contador de partículas la concentración máxima de partículas totales  $> 0.5 \mu\text{m}$  y  $5.0 \mu\text{m}$  presentes en el ambiente y compararlas con las especificaciones preestablecidas de acuerdo a la clasificación de limpieza.



### 7.6.2 Especificación.

**$> 0.5 \mu\text{m}$** ; en condiciones estáticas 3,520,000 / **No aplica**; en condiciones dinámicas.

**$> 5 \mu\text{m}$** ; en condiciones estáticas 29,000 / No aplica; en condiciones dinámicas.

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-05	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 16 de 18
		Edición: 01
Fecha de emisión: junio/2021	Vigencia: junio/2024	

### 7.6.3 Instrumentos de medición.


Instrumento	Serie/modelo/código interno.	Método de calibración	Fecha de calibración
Contador de partículas totales	80001/PCG-24/003	Método de dilución.	10/01/2020

### 7.6.4 Resultados.

Áreas	Fecha de prueba	Partículas >0.5 µm	Partículas >5.0 µm	Cumple especificaciones	
				Si	No
Pesado de materia prima.	16/06/2021	< 3,520,000	< 29,000	✓	
Lavado de equipo.	16/06/2021	< 3,520,000	< 29,000	✓	
Bodega de equipo limpio.	16/06/2021	< 3,520,000	< 29,000	✓	
Fabricación de líquidos.	16/06/2021	< 3,520,000	< 29,000	✓	
Empaque primario.	16/06/2021	< 3,520,000	< 29,000	✓	
Empaque secundario.	N/A	N/A	N/A	✓	
Almacén de producto terminado.	N/A	N/A	N/A	✓	
<b>Desviaciones:</b>					
Realizó (firma/fecha)			Verificó (firma/fecha)		
CR 16/06/2021			ES 16/06/2021		

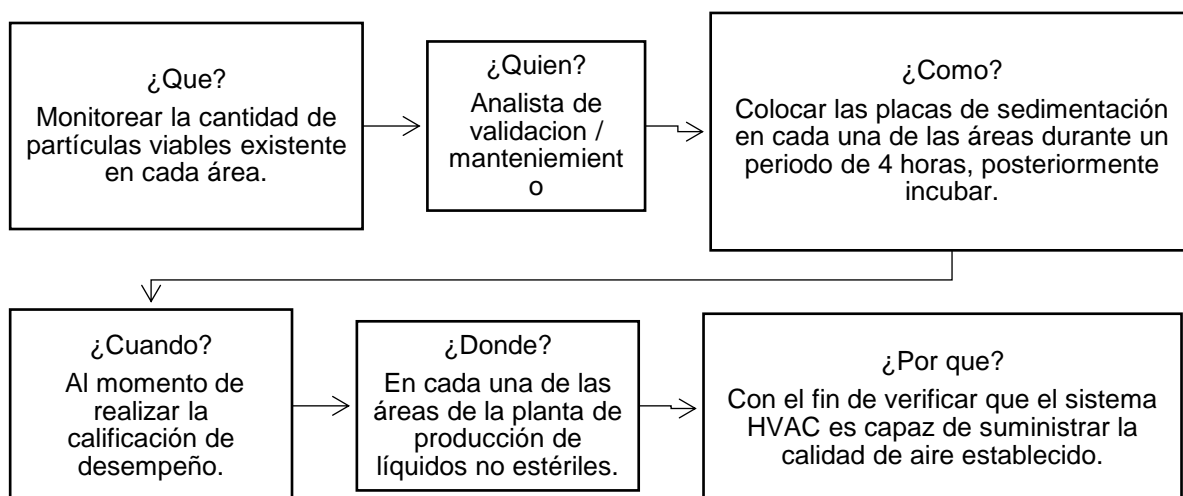
### 7.7 Nombre de la prueba.

Control de partículas viables.

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-05	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 17 de 18
		Edición: 01
Fecha de emisión: junio/2021	Vigencia: junio/2024	

### 7.7.1 Descripción.

La prueba consiste en realizar muestreos microbiológicos en condiciones estáticas.



### 7.7.2 Especificación.

< 100 UFC/placa.


### 7.7.3 Instrumentos de medición.

No aplica.

### 7.7.4 Resultados.

Áreas	Fecha de prueba	Resultado	Cumple especificaciones	
			Si	No
Pesado de materia prima.	20/06/2021	< 100 UFC/placa.	✓	
Lavado de equipo.	20/06/2021	< 100 UFC/placa.	✓	



LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-05	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 18 de 18
		Edición: 01
Fecha de emisión: junio/2021	Vigencia: junio/2024	

Áreas	Fecha de prueba	Resultado	Cumple especificaciones	
			Si	No
Bodega de equipo limpio.	20/06/2021	< 100 UFC/placa.	✓	
Fabricación de líquidos.	20/06/2021	< 100 UFC/placa.	✓	
Empaque primario.	20/06/2021	< 100 UFC/placa.	✓	
Empaque secundario.	N/A	N/A	✓	
Almacén de producto terminado.	N/A	N/A	✓	
<b>Desviaciones:</b>				
<b>Realizó (firma/fecha)</b>		<b>Verificó (firma/fecha)</b>		
CR 20/06/2021		ES 20/06/2021		


### 8. Criterios de recalificación.

- Cambio de algún componente importante del sistema.
- Vencimiento del estado validado (se definirán los plazos del estado validado en el plan maestro de validación).

### 9. Anexos.

Se enlistarán todos los documentos, instrumentos, cálculos, etc, que se utilizaron para la realización de esta calificación, posteriormente se colocaran las respectivas imágenes con el fin de dejar constancia de lo utilizado.

### **5.2.6. Informe de calificación de desempeño<sup>(1,2)</sup>**

<b>LABORATORIO MEDIQUIM</b>	<b>Código: CALHVAC-06</b>	
<b>INFORME DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.</b>		Página 1 de 2
Fecha de emisión: junio/2021		Edición: 01
Vigencia: junio/2024		

## PROGRAMACIÓN

<b>Fecha inicio: 1/06/2021</b>	<b>Fecha finalización: 30/06/2021</b>
--------------------------------	---------------------------------------

### 1. Resumen de la calificación:

En esta calificación se realizaron y documentaron las pruebas para verificar que el sistema HVAC trabaje de manera prevista.

Para la realización de esta calificación se llevaron a cabo pruebas de operación normales en condiciones de trabajo normales, con el fin de comprobar que el sistema es robusto y se comporta de manera prevista.

### 2. Resultados:


Prueba	Especificaciones	Resultados	Cumple/No cumple
Velocidad de aire de inyección.	0.0254-0.0508 m/s.	Conforme.	Cumple.
Cálculo de cambios de aire por hora.	No menor a 20 cambios de aire por hora.	Conforme.	Cumple.
Uniformidad de temperatura.	18-25°C.	Conforme.	Cumple.
Uniformidad de humedad relativa	35-60 %	Conforme.	Cumple.
Presión diferencial entre cuartos adyacentes.	Para salas con la misma clase de limpieza: > 5 Pa Para salas con diferente clase de limpieza: > 15 Pa	Conforme.	Cumple.
Conteo de partículas totales.	<b>&gt; 0.5 µm</b> En condiciones estáticas 3,520,000 / dinámicas N.A <b>&gt; 5 µm</b> En condiciones estáticas 29,000 / dinámicas N.A.	Conforme.	Cumple.
Conteo de partículas viables.	< 100 UFC/placa.	Conforme.	Cumple.

### 3. Desviaciones:

Prueba	Desviación
N/A	N/A

### 4. Justificación de la aceptación de la desviación:

Prueba	Justificación
N/A	N/A

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-06	
INFORME DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página 2 de 2
		Edición: 01
Fecha de emisión: junio/2021	Vigencia: junio/2024	

### 5. Impacto sobre el sistema:

Prueba	Impacto
N/A	N/A

### 6. Conclusiones:

Con base a los resultados obtenidos en las diferentes pruebas realizadas, se considera que el sistema ha cumplido la calificación de desempeño y por lo consiguiente el sistema se encuentra en estado calificado.

### 7. Dictamen:

**CALIFICADO**



**NO CALIFICADO**



### 8. Aprobaciones

Nombre	Elaboro Claudia Rivera	Reviso Eduardo Sanabria	Autorizo Ariana García
Firma	CR	ES	AG
Cargo:	Analista de validación	Coordinador de validación	Gerente de calidad
Fecha	20/05/2021	21/05/2021	22/5/2021

**CAPITULO VI**  
**CONCLUSIONES**

## 6.0 CONCLUSIONES

1. La calificación del sistema de Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado es de suma importancia en la industria Farmacéutica ya que es un sistema crítico el cual interviene en la calidad de los medicamentos.
2. Los protocolos son una parte esencial en la calificación de sistemas, ya que nos proporcionan una herramienta en la cual se establecen los pasos a seguir y criterios relacionados a la calificación que se está realizando.
3. Los informes de calificación son una herramienta de mucha ayuda, ya que en estos se plasma un resumen de los resultados obtenidos en la calificación y se genera un dictamen del estado de la calificación.
4. Las Buenas Prácticas de Manufactura es una de las herramientas más importantes para la garantía de la calidad de los medicamentos y es por esto que todo laboratorio lo debe de cumplir.
5. Es de suma importancia para un laboratorio farmacéutico contar con la calificación del sistema HVAC, ya que es un requisito indispensable que la entidad regulatoria del país (DNM) .

**CAPITULO VII**  
**RECOMENDACIONES**

## 7.0 RECOMENDACIONES

1. Para futuras investigaciones sobre el tema, los estudiantes pueden realizar de forma práctica la calificación del sistema HVAC, ya que en esta investigación no se contaron con los medios para realizarla de manera práctica.
2. Para futuras investigaciones los estudiantes pueden tomar en cuenta el protocolo de calificación de diseño, ya que para la fecha de finalización del trabajo de investigación ya estaba vigente el informe 52 de la Organización Mundial de la Salud, donde se exige este protocolo antes mencionado.
3. Sugerir a los docentes de la Facultad de Química y Farmacia fortalecer los requerimientos exigidos en la industria farmacéutica por los entes regulatorios de las Buenas Prácticas de Manufactura para la elaboración de medicamentos, promoviendo las investigaciones sobre calificaciones de sistemas críticos.
4. Se sugiere a las autoridades competentes fortalecer el conocimiento a los docentes de las asignaturas pertinentes en Buenas Prácticas de Manufactura debido a que son la parte medular de la industria farmacéutica.
5. Los informes de calificación son una herramienta clave en la calificación del sistema HVAC, por lo que se sugiere a las personas que realicen dicha calificación utilizar esta herramienta para dejar constancia que se realizaron las pruebas.



## BIBLIOGRAFIA

1. Barros Caiza, K. G. (2012). Calificación de Operación y Desempeño (OQ y PQ) de la Tableteadora Stokes II del Laboratorio Tecnología Farmacéutica de la Escuela de Bioquímica y Farmacia de la EsPOCH Mediante la Compresión de un Placebo. Tesis de Graduación, Escuela Superior de Chimborazo, Facultad de Ciencias. Riobamba, Ecuador.
2. Bathia, B. A Basic Design Guide for Clean Room Applications. Ultima revision: 2012. Recuperado de: [www.PDHcenter.com](http://www.PDHcenter.com)
3. Castillo, D. (2012). Buenas Prácticas de Manufactura e informe 32. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Gobierno de Guatemala. Guatemala.
4. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2014). (Suplemento 2016). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Undécima edición. México D.F. Publicaciones e Impresiones de Calidad, S.A. de C.V.
5. Dirección Nacional de Medicamentos. (10 mayo 2017). Listado de Laboratorios Suspendidos. 17 octubre 2018, de DNM Sitio web: <http://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/servicios-m/informes/uif-servicios/listado-de-laboratorios-suspendidos>.
6. Echeverría, J, & Martínez, A. (2017). Elaboración de protocolos de calificación de instalación y operación para mezclador/granulador y secador de lecho fluido para formas farmacéuticas solidas no estériles

(tesis de pregrado). Universidad de El Salvador, San Salvador, El Salvador.

7. International Organization for Standardization. (2015). ISO 14644 parte 1 y 2: Clasificación de limpieza de aire por concentración de partículas para salas limpias
8. Jacobson, E. (1999). Orientación de Validación de Proceso. GHTF.SG3.N99-10.Recuperado.de:  
[http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/sg3\\_n99\\_10\\_spa.pdf](http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/sg3_n99_10_spa.pdf)
9. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Septiembre 2015. Diario Oficial de la Federación. Ciudad de México, México.
10. Organización Mundial de Salud (OMS – 1998) Guía de la OMS sobre los requisitos de las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF). Segunda parte: Validación. (WHO/VSQ/97.02).
11. Trane. Manual de Instalación, Operación y Mantenimiento del IntelliPak™ II. (2012).
12. World Health Organization. Expert Committee on specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. Geneva 2006. Annex 5 (2011) Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms.

13. World Health Organization. Expert Committee on specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. Geneva 2006. Annex 4 Supplementary guidelines on good manufacturing practices: Validation.

## GLOSARIO

1. **Aseguramiento de la calidad:** Todas las acciones planificadas y sistemáticas implementadas dentro de un sistema de calidad, con este se pretende proporcionar confianza a cerca de que un producto reúne las características necesarias para satisfacer todos los requerimientos de un sistema de información<sup>9</sup>.
2. **Calibración:** Es la comparación de una medida estándar o de un instrumento de exactitud desconocida con otro estándar o instrumento de exactitud conocida para detectar, correlacionar, informar, o eliminar mediante ajustes adecuados cualquier variación en la exactitud del estándar o instrumento desconocido<sup>3</sup>.
3. **Calidad:** Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso<sup>9</sup>.
4. **Eficacia:** Capacidad de lograr el efecto que se desea o espera<sup>3</sup>.
5. **Estandarización:** Proceso de ajustar o adaptar características de un producto, servicio o procedimiento; con el objetivo de que estos asemejen a un tipo, modelo o norma en común<sup>7</sup>.
6. **Mantenimiento:** Conjunto de tareas destinadas a corregir o prevenir los defectos que se van presentando en los distintos equipos<sup>3</sup>.
7. **Manufactura:** Acción de transformar materias primas en un producto terminado<sup>3</sup>.
8. **Partículas no viales:** Partícula de carácter inorgánico<sup>4</sup>.
9. **Presión diferencial:** Es la diferencia de presiones con la que cuenta un gas o un líquido<sup>7</sup>.
10. **Robustez:** Capacidad con la que cuentan los equipos de proporcionar siempre los mismos parámetros, aunque se estén produciendo pequeñas variaciones<sup>3</sup>.

## **ANEXOS**

**ANEXO N°1**  
Reglamento Técnico Centro Americano (RTCA 11.0342:07)  
Productos Farmacéuticos  
Medicamentos de uso Humano  
Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica

**REGLAMENTO  
TÉCNICO  
CENTROAMERICANO**

**RTCA 11.03.42:07**

---

**PRODUCTOS FARMACEUTICOS  
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO  
BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDUSTRIA  
FARMACEUTICA**

---

**Correspondencia:** Este reglamento tiene correspondencia con el informe 32 elaborado por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud.

---

ICS 11.000

RTCA 11.03.42:07

Reglamento Técnico Centroamericano editada por:

- Ministerio de Economía, MINECO
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT
- Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
- Secretaria de Industria y Comercio, SIC
- Ministerio de Economía, Industria y Comercio, MEIC

## ANEXO N° 2

Annex 5 (2011) Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms.

© World Health Organization  
WHO Technical Report Series, No. 961, 2011

### Annex 5

#### **Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms**

1. Introduction
  2. Scope of document
  3. Glossary
  4. Protection
    - 4.1 Products and personnel
    - 4.2 Air filtration
    - 4.3 Unidirectional airflow
    - 4.4 Infiltration
    - 4.5 Cross-contamination
    - 4.6 Displacement concept (low pressure differential, high airflow)
    - 4.7 Pressure differential concept (high pressure differential, low airflow)
    - 4.8 Physical barrier concept
    - 4.9 Temperature and relative humidity
  5. Dust control
  6. Protection of the environment
    - 6.1 General
    - 6.2 Dust in exhaust air
    - 6.3 Vapour and fume removal
  7. Design of HVAC systems and components
    - 7.1 General
    - 7.2 Air distribution
    - 7.3 Recirculation system
    - 7.4 Full fresh-air systems
    - 7.5 Additional system components
  8. Commissioning, qualification and maintenance
    - 8.1 Commissioning
    - 8.2 Qualification
    - 8.3 Maintenance
  9. Premises
- References
- Further reading

## ANEXO N° 3

### Annex 4 Supplementary guidelines on good manufacturing practices: Validation

© World Health Organization  
WHO Technical Report Series, No. 937, 2006

#### Annex 4

### **Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation**

1. Introduction
2. Scope
3. Glossary
4. Relationship between validation and qualification
5. Validation
  - 5.1. Approaches to validation
  - 5.2. Scope of validation
6. Qualification
7. Calibration and verification
8. Validation master plan
9. Qualification and validation protocols
10. Qualification and validation reports
11. Qualification stages
12. Change control
13. Personnel

#### References

##### Appendix 1

Validation of heating, ventilation and air-conditioning systems

##### Appendix 2

Validation of water systems for pharmaceutical use

##### Appendix 3

Cleaning validation

##### Appendix 4

Analytical method validation

##### Appendix 5

Validation of computerized systems

##### Appendix 6

Qualification of systems and equipment

##### Appendix 7

Non-sterile process validation



## ANEXO N° 4

Guía de la OMS sobre los requisitos de las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF). Segunda parte: Validación. (WHO/VSQ/97.02)

WHO/VSQ/97.02  
ORIGINAL: INGLÉS  
DISTR.: GENERAL

# Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF)

## Segunda parte: Validación

*Redactado por:*

Gillian Chaloner-Larsson, Ph.D, GCL Bioconsult, Ottawa  
Roger Anderson, Ph.D, Director de Operaciones de Calidad, Laboratorios de Productos Biológicos para la Salud Pública de Massachusetts  
Anik Egan, BSc, GCL Bioconsult, Ottawa

*Con la colaboración de:*

Manoel Antonio da Fonseca Costa Filho, M.Sc., Consultor en Garantía de la Calidad, Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, Brasil  
Dr. Jorge F. Gómez Herrera, Director de Garantía de la Calidad, Gerencia General de Biológicos y Reactivos, Secretaría de Salud, México



PROGRAMA MUNDIAL DE VACUNAS E IMMUNIZACIÓN  
**SUMINISTRO Y CALIDAD DE LAS VACUNAS**  
RED MUNDIAL DE CAPACITACIÓN



Organización Mundial de la Salud  
Ginebra 1998

## ANEXO N° 5

Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Septiembre 2015. Diario Oficial de la Federación. Ciudad de México, México.

Lunes 22 de julio de 2013

DIARIO OFICIAL

(Segunda Sección) I

### **SEGUNDA SECCION PODER EJECUTIVO SECRETARIA DE SALUD**

#### **NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.**

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.

MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 13, apartado A, fracción I, 17 bis, fracción III, 194, 194 Bis, 195, 197, 198, fracción I, 201, 210, 212, 213, 214, 257, 258, 259, 260, 261 y 282 Bis de la Ley General de Salud; 3, fracción XI, 38, fracción II, 40, fracciones I, V, XI y XII, 41, 43, 47, fracción IV y 52 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 28 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 9, 10, 11, 15, 100, 102, 109 y 111 del Reglamento de Insumos para la Salud; 2, apartado C, fracción X y 36 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y 3, fracciones I, literales b y I y II, 10, fracciones IV y VIII del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, y

#### **CONSIDERANDO**

Que en cumplimiento a lo previsto en el artículo 46, fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, el Subcomité de Insumos para la Salud, presentó el 5 de marzo de 2013, al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, el anteproyecto de la presente Norma;

Que con fecha 15 de marzo de 2013, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47, fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el Diario Oficial de la Federación, el Proyecto de la presente Norma, a efecto de que dentro de los siguientes sesenta días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario;

Que con fecha previa, fue publicada en el Diario Oficial de la Federación, la respuesta a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, en los términos del artículo 47, fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, y

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, he tenido a bien expedir y ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

#### **ÍNDICE**

1. Objetivo y campo de aplicación.
2. Referencias.
3. Definiciones.
4. Símbolos y abreviaturas.
5. Documentación.
6. Sistema de gestión de calidad.
7. Personal.
8. Instalaciones y equipo.
9. Validación y calificación.
10. Sistemas de fabricación.
11. Devoluciones.
12. Liberación de producto terminado.
13. Control de calidad.
14. Retiro de producto del mercado.
15. Contratistas.
16. Destino final de residuos.
17. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.

## ANEXO N° 6

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Undécima edición. México  
D.F. Publicaciones e Impresiones de Calidad, S.A. de C.V.  
Suplemento 2016

# FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

SUPLEMENTO 2016

---



SECRETARÍA  
DE SALUD




ESTE SUPLEMENTO ACTUALIZA LOS CONTENIDOS DE LA FEUM 11ª EDICIÓN, DE LA 3ª EDICIÓN DEL SUPLEMENTO PARA DISPOSITIVOS MÉDICOS Y DEL SUPLEMENTO 2015.

**VIGENCIA:** ESTA PUBLICACIÓN ENTRARÁ EN VIGOR 60 DÍAS NATURALES POSTERIORES A LA PUBLICACIÓN DEL AVISO DE VENTA RESPECTIVO EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN

MÉXICO 2016

## ANEXO N°7

### Formato de protocolo de instalación/operación/desempeño

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-ABC	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACION/OPERACIÓN/DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página X de X
Fecha de emisión: mes/año		Edición: 01
Vigencia: mes/año		

#### PROGRAMACIÓN

Periodo de ejecución:	Fecha inicio:	Fecha finalización:
-----------------------	---------------	---------------------

#### MOTIVO DE CALIFICACIÓN

Calificación: __.	Recalificación: ____	Por cambio: ____
-------------------	----------------------	------------------


Otro: \_\_\_\_\_

Nombre	Elaboro	Reviso	Autorizo
Firma			
Cargo:			
Fecha			

1. Objetivo
2. Alcance
3. Pre requisitos para la calificación.
4. Responsabilidades.
5. Referencias.
6. Descripción del sistema.
7. Pruebas
  - 7.1 Nombre de la prueba.
    - 7.1.1 Descripción.
    - 7.1.2 Especificación.
    - 7.1.3 Instrumentos de medición.
    - 7.1.4 Resultados.
8. Criterios de recalificación.
9. Anexos

## ANEXO N°8

### Formato de informe de instalación/operación/desempeño

LABORATORIO MEDIQUIM	Código: CALHVAC-ABC	
INFORME DE CALIFICACIÓN DE INSTALACION/OPERACIÓN/DESEMPEÑO DEL SISTEMA (HVAC) PARA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS NO ESTERILES.		Página X de X
		Edición: 01
Fecha de emisión: mes/año	Vigencia: mes/año	

#### PROGRAMACIÓN

Fecha inicio: Día/Mes/Año	Fecha finalización: Día/Mes/Año
---------------------------	---------------------------------

1. Resumen de la calificación.
2. Resultados:

Prueba	Especificaciones	Resultados	Cumple/No cumple

#### 3. Desviaciones:

Prueba	Desviación
N/A	N/A

#### 4. Justificación de aceptación de la desviación:

Prueba	Justificación
N/A	N/A

#### 5. Impacto sobre el sistema:

Prueba	Impacto
N/A	N/A

6. Conclusiones.
7. Dictamen.
8. Aprobaciones.

## **ANEXO 9**

Manual de instalación, operación y mantenimiento del sistema HVAC.



# Instalación, Operación, y Mantenimiento

## IntelliPak™ II

Unidad Tipo Paquete Comercial de Uni-Zona con  
Controles CV, VAV, SZVAV, o RR



\*F0\* y secuencia de diseño posterior

SEHJ090-162

SSHJ090-162

SFHJ090-162

SXHJ090-162

SLHJ090-162

### ⚠ ADVERTENCIA DE SEGURIDAD

Sólo personal calificado debe instalar y dar servicio al equipo. La instalación, el arranque y el servicio al equipo de calefacción, ventilación y aire acondicionado puede resultar peligroso por cuyo motivo requiere de conocimientos y capacitación específica. El equipo instalado inapropiadamente, ajustado o alterado por personas no capacitadas podría provocar la muerte o lesiones graves. Al trabajar sobre el equipo, observe todas las indicaciones de precaución contenidas en la literatura, en las etiquetas, y otras marcas de identificación adheridas al equipo.

Agosto 2012

RT-SVX24J-EM



## Advertencias, Precauciones y Avisos

**Advertencias, Precauciones y Avisos.** Observará que en intervalos apropiados en este manual aparecen indicaciones de advertencia, precaución y aviso. Las advertencias sirven para alertar a los instaladores sobre los peligros potenciales que pudieran dar como resultado tanto lesiones personales, como la muerte misma. Las precauciones están diseñadas para alertar al personal sobre las situaciones peligrosas que pudieran dar como resultado lesiones personales, en tanto que los avisos indican una situación que pudieran dar como resultado daños en el equipo o en la propiedad. Su seguridad personal y la operación apropiada de esta máquina depende de la estricta observación que imponga sobre estas precauciones.

**ATENCIÓN:** Advertencias, Precauciones y Avisos aparecen en secciones apropiadas de esta literatura. Léelas con cuidado:

**⚠ ADVERTENCIA** Indica una situación de peligro potencial la cual, de no evitarse, podría provocar la muerte o lesiones graves.

**⚠ PRECAUCIÓN** Indica una situación de peligro potencial que de no evitarse, podría dar como resultado lesiones menores o moderadas. También sirve para alertar contra prácticas de naturaleza insegura.

**AVISO:** Indica una situación que pudiera dar como resultado daños sólo en el equipo o en la propiedad.

### ¡Preocupaciones ambientales!

Los científicos han demostrado que determinados productos químicos fabricados por el hombre, al ser liberados a la atmósfera, pueden afectar la capa de ozono que se encuentra de forma natural en la estratosfera. En concreto, algunos de los productos químicos ya identificados que puedan afectar la capa de ozono son refrigerantes que contienen cloro, flúor y carbono (CFC) y también aquellos que contienen hidrógeno, cloro, flúor y carbono (HCFC). No todos los refrigerantes que contienen estos compuestos tienen el mismo impacto potencial sobre el medio ambiente. Trane aboga por el manejo responsable de todos los refrigerantes, inclusive los sustitutos industriales de los CFC, como son los HCFC y los HFC.

### ¡Prácticas responsables en el manejo de refrigerantes!

Trane considera que las prácticas responsables en el manejo de refrigerantes son importantes para el medio ambiente, para nuestros clientes y para la industria de aire acondicionado. Todos los técnicos que manejan refrigerantes deben disponer de la certificación correspondiente. La ley federal sobre limpieza del aire (Clean Air Act, sección 608) define los requerimientos de manejo, recuperación y reciclado de determinados

refrigerantes y de los equipos que se utilizan en estos procedimientos de servicio, a determinados refrigerantes y de los equipos que se utilizan en estos procedimientos de servicio. Además, algunos estados o municipalidades podrían contar con requerimientos adicionales necesarios para poder cumplir con el manejo responsable de refrigerantes. Es necesario conocer y respetar la normativa vigente sobre el tema.

#### ⚠ ADVERTENCIA

##### ¡Se Requiere de Derivación Apropriada a Tierra!

Todo el cableado en campo DEBERA realizarse por personal calificado. El cableado derivado indebidamente a tierra conduce a riesgos de FUEGO y ELECTROCUCION. Para evitar dichos peligros se deben seguir los requerimientos de instalación y aterrizaje del cableado según se describe por la NEC y por los códigos eléctricos locales y estatales. El hacer caso omiso del seguimiento de estos códigos podría dar como resultado la muerte o lesiones graves.

#### ⚠ ADVERTENCIA

##### ¡Equipo de Protección Personal Requerido (PPE)!

La instalación y el mantenimiento de esta unidad pueden tener como consecuencia el exponerse a peligros eléctricos, mecánicos y químicos.

- Antes de realizar la instalación o el mantenimiento de esta unidad, los técnicos DEBEN colocarse el equipo de protección (EPP) recomendado para la tarea que habrá de llevarse a cabo. Consulte SIEMPRE las normas y estándares MSDS y OSHA apropiados sobre la utilización correcta del equipo EPP.
- Cuando trabaje con productos químicos peligrosos o cerca de ellos, consulte SIEMPRE las normas y estándares MSDS y OSHA apropiados para obtener información acerca de los niveles de exposición personales permisibles, la protección respiratoria apropiada y las recomendaciones de manipulación de dichos materiales.
- Si existiera el riesgo de producirse un arco eléctrico, los técnicos DEBEN ponerse el equipo de protección personal (EPP) que establece la norma NFPA70E sobre protección frente a arcos eléctricos ANTES de realizar el mantenimiento de la unidad.

El incumplimiento de las recomendaciones podría dar lugar a lesiones graves e incluso la muerte.



## Acerca de este Manual

**Note:** *Este documento es propiedad del cliente y debe retenerse junto con la unidad para uso del propietario y del personal de mantenimiento.*

Estas unidades están equipadas con Módulos de Control de Unidad electrónicos(UCM). Antes de intentar operar o dar servicio a este equipo, refiérase a los procedimientos de "Arranque" y "Modo de Prueba" dentro del manual de instalación y mantenimiento y a la más reciente edición del manual apropiado de programación para Volumen Constante (CV), Rearranque Rápido (RR), Volumen de Aire Variable (VAV), o aplicaciones de Volumen de Aire Variable de Uni-Zona (SZ VAV).

**Note:** *Los procedimientos descritos en este manual deberán ser realizados por técnicos calificados y experimentados en equipo HVAC.*

## Vista General del Manual

Este manual describe la instalación, arranque, operación apropiados y procedimientos de mantenimiento para los acondicionadores de aire tipo pequeño de 90 a 162 toneladas, diseñados para aplicaciones CV, RR, VAV o VAV SZ. La lectura cuidadosa de esta información y el seguimiento de sus instrucciones, se minimizará el riesgo de daños por la operación inapropiada de la unidad o los daños sobre los componentes.

**Note:** *Una copia de la literatura apropiada de servicio se embarca junto con cada unidad, más que se encuentra dentro del panel de control de la unidad.*

Es importante realizar mantenimiento periódico a la unidad para asegurar su operación libre de problemas. Si ocurriera alguna falla en el equipo, acuda a su agencia calificada de servicio y a técnicos experimentados en HVAC para obtener un diagnóstico apropiado y reparación del equipo.

**Note:** *¡No libere refrigerante a la atmósfera!*

Se requiere remover o agregar refrigerante, el técnico de servicio deberá cumplir con las leyes federales, estatales y locales al realizar esta tarea.



## Contenido

Vista General del Manual	3	trica	68
Descripciones del Número de Modelo	7	Cableado de Control Instalado en Campo	68
Inspección de la Unidad	10	Requerimientos para Unidades de Calefacción Eléctrica	68
Al arribo de la unidad al sitio de la obra	10	Requerimientos para Calefacción a Gas	68
Almacenamiento	10	Requerimientos para Calefacción por Agua Caliente	69
Libramientos de la unidad	10	Requerimientos para Calefacción por Vapor	69
Dimensiones y Pesos de la Unidad	10	Instalación de Sensor de Presión de Aire Exterior y de Tubería	69
Información General	11	Conexiones del Drenado de Condensados	69
Placa Identificación de la Unidad	11	Unidades con Calefactor de Gas	69
Acrónimos utilizados comunmente	11	Remoción de Accesorios de Embarque del Conjunto de Compresor	70
Descripción de la unidad	11	Remoción de Canales de Embarque del Ventilador de Suministro y de Alivio	70
U. de Volumen Constante (CV) y Volumen de Aire Variable (VAV)	14	Aisladores de Resorte	70
U. de Volumen Constante (CV)	18	Remoción de Soportes de Embarque del Ventilador del Condensador Evaporativo	70
U. de Volumen de Aire Variable (VAV)	19	Instalación de Sensor de Aire Exterior y Entubado	72
Volumen de Aire Variable de Uni-Zona Sólo (SZVAV)	22	Unidades con Statitrac:	72
Libramientos de la Unidad	25	Condensador Evaporativo - Agua de Reposición e Instalación de la Línea de Drenado	73
Datos Dimensionales	27	Unidades de Calefacción a Gas	74
Pesos	47	Manija Externa del Interruptor de Desconexión	82
Instalación	50	Unidades de Calefacción Eléctrica	82
Marco de Montaje y Ductería	50	Dimensionamiento de Cableado de Fuerza y Dispositivos de Protección	85
Conversión de Ductería Horizontal en Campo (Suministro o Retorno) de Lado Derecho a Lado Izquierdo	52	Cableado de Control Instalado en Campo	87
Maniobras y Colocación de la Unidad	54	Controles que utilizan 24 VAC	87
Condensadores Enfriados por Aire y Evaporativos - Unidad de Tres Piezas	57	Controles que utilizan Entradas/Salidas DC Analógicas	88
Condensadores Enfriados por Aire y Evaporativos—Unidad de Dos Piezas	61	Controles del Sistema de Volumen Constante	88
Conexiones Completas de Tubería y Cableado como sigue:	64	Controles del Sistema de Volumen de Aire Variable	88
Conexión de Tubería del Condensador Evaporativo	65	Volumen de Aire Variable de Uni-Zona y Control del Sistema de Rearranque Rápido	89
Conexión del Cableado de Calefacción Eléctrica	66	Sobremando de Emergencia	90
Conexiones del Cableado de Fuerza y Control	66		
Requerimientos Generales de la Unidad	67		
Maniobras y amarres	68		
Requerimientos Principales de Energía Eléctrica			

Módulo Sobremando Ventilación (VOM)	91	lador	123
Temperatura vs. Coeficiente de Resistencia	92	Si todos los ventiladores giran hacia atrás; .	124
Lista Verificadora de Instalación	100	Si algunos ventiladores giran hacia atrás; ..	124
Lista General (aplica a todas las unidades)	100	Medidas del Flujo de Aire del Sistema	125
Maniobras y Colocación de la Unidad (Dos Piezas—agregado a la Lista General de Verificación)	100	Medición del Flujo de Aire de Alivio/Extracción (Opcional)	127
Amarres y Colocación de la Unidad (Unidad de Tres piezas) (además del amarre y colocación de la unidad de dos piezas)	101	TRAQ™ Sensor de Medición del Flujo de Aire (Opcional en todas las unidades equipadas con economizador)	127
Arranque de la Unidad	103	Datos de Desempeño	129
Secuencia de Operación	103	Ventilador Suministro sin o con Variador de Frecuencia Variable	129
Secuencia de Operación Enfriamiento	103	Caída Presión Lado de Aire Serpentin Evaporador Estándar	131
Secuencia de Operación del Compresor	104	Desempeño Ventilador Extracción	133
Unidades con Secuencia de Operación del Condensador Evaporativo	104	Desempeño Ventilador Retorno	134
Dehumidificación Modulante (Recalentamiento por Gas Caliente) Secuencia de Operación	110	Caídas de Presión Estática de Componentes	136
Secuencia de Operación de Recuperación de Energía	112	Curvas de Presión	145
Secuencia de Operación de Calefacción a Gas Estándar	114	(60 Hz) Condensadores Enfriados por Aire	145
Sistema de Ignición Honeywell	114	Componentes	154
Secuencia de Operación Gas Modulante	115	Unidad Estándar sin Disco Recuperador de Energía	154
Secuencia de Operación de Calefacción Eléctrica	116	Unidad Estándar con Disco Recuperador de Energía	157
Calefacción Eléctrica—Calentamiento Diurno CV, VAV	116	Disco Recuperador de Energía (ERW)	162
Calefacción Descarga VAV Ocupado Activo	116	Servicio y Reparación	169
Calefacción SZVAV Ocupado	116	Ajuste del Sello	170
Secuencia de Operación de Ventilación de Control de Demanda	116	Arranque del Compresor	171
Secuencia de Operación del Ventilador de Retorno	117	Ruido Operacional del Compresor	173
Secuencia de Operación de Calefacción Húmeda	117	Arranque del Condensador Evaporativo	173
Suministro de Voltaje y Desbalanceo de Voltaje	119	Válvulas de Expansión Termostáticas	175
Pruebas de Servicio—Componentes Condensador Evaporativo	123	Medición del Sobre calentamiento	175
Verificación de Rotación Apropia da del Ventilador	123	Carga Mediante Subenfriamiento	175
		Unidades de Ambiente Estándar	176
		Arranque Eléctrico, de Vapor y de Agua Caliente	176
		Arranque del Calefactor de Gas	177
		Calefactor a Gas de Dos Etapas	177
		Calefactor a Gas de Modulación Completa	



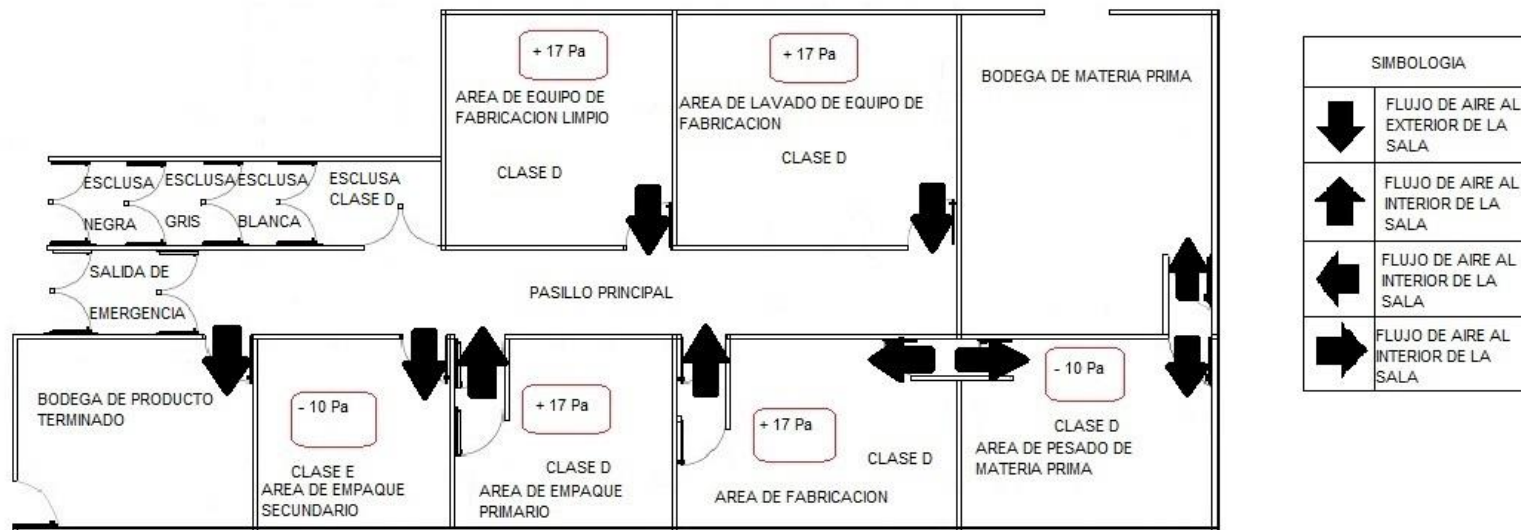
## Contenido

---

180	
Revisión Final de la Unidad . . . . .	181
Servicio y Mantenimiento . . . . .	186
Reemplazo del Compresor Scroll . . . . .	194
Parámetros de Programación del VFD . . . . .	195
Mantenimiento Mensual . . . . .	196
Filtros . . . . .	196
Limpieza del Serpentin Enfriador por Aire . . . . .	198
Limpieza del Serpentin Condensador Evaporativo . . . . .	200
Procesamiento Final . . . . .	201
Diagramas de Cableado de la Unidad . . . . .	203

## ANEXO 10

**Figura N°5. Plano arquitectónico de clasificación de limpieza, presión diferencial y flujo de aire.**



SIMBOLOGIA	
↓	FLUJO DE AIRE AL EXTERIOR DE LA SALA
↑	FLUJO DE AIRE AL INTERIOR DE LA SALA
←	FLUJO DE AIRE AL INTERIOR DE LA SALA
→	FLUJO DE AIRE AL INTERIOR DE LA SALA

PLANO ARQUITECTONICO DE CLASIFICACION DE LIMPIEZA, PRESION DIFERENCIAL Y FLUJO DE AIRE	CODIGO: BBLB-01	EDICION: 01
ELABORÓ: EDUARDO SANABRIA	REVISÓ: CLAUDIA RIVERA	AUTORIZÓ: LIC. ARIANA GARCÍA

## ANEXO 11

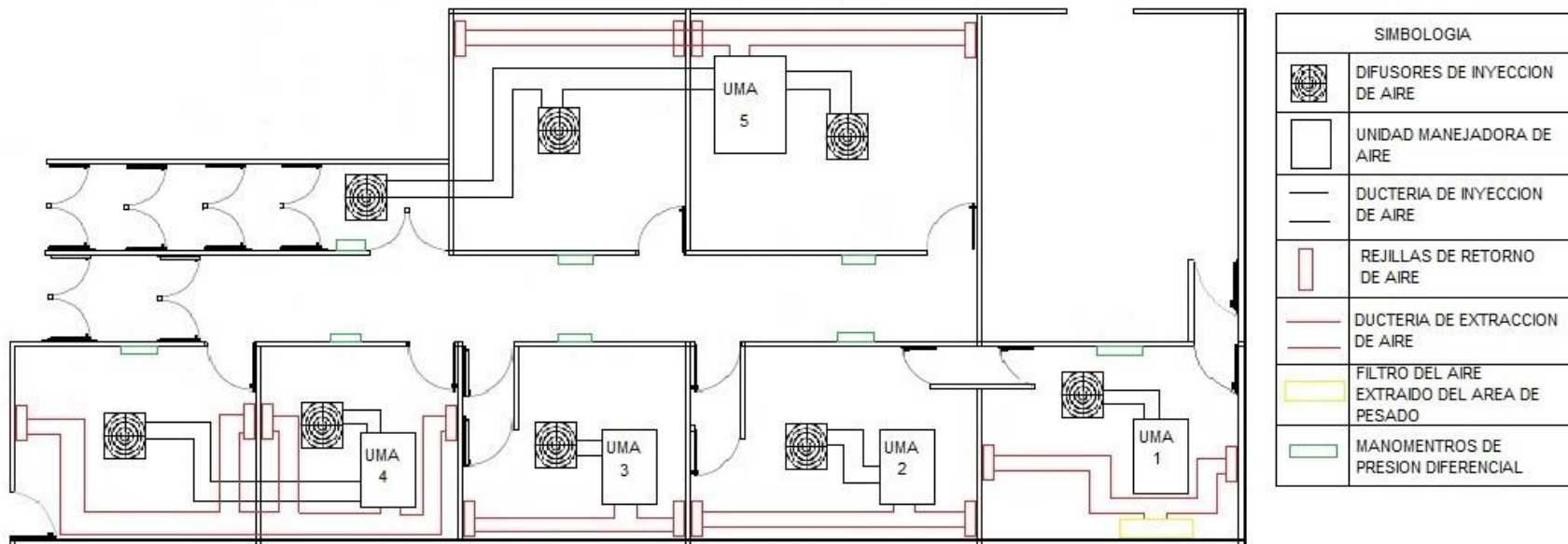
**Figura N°6. Plano arquitectónico de ubicación de manejadoras de aire y áreas que abastece.**



PLANO ARQUITECTONICO DE UBICACION DE UNIDADES MANEJADORAS DE AIRE Y ZONAS QUE ABASTECEN	BBLB-03	EDICION: 01
ELABORÓ: EDUARDO SANABRIA	REVISÓ: CLAUDIA RIVERA	APROBÓ: ARIANA GARCÍA

## ANEXO 12

**Figura N°7. Plano arquitectónico de ubicación de manómetros de presión diferencial, difusores, rejillas, UMAs y ductos.**



PLANO ARQUITECTONICO DE UBICACION DE MANOMETROS DE PRESION DIFERENCIAL, DIFUSORES, REJILLAS, UMAs Y DUCTOS.	CODIGO DE PLANO: BBLB-02	EDICION: 01
ELABORÓ: EDUARDO SANABRIA	REVISÓ: CLAUDIA RIVERA	AUTORIZÓ: LIC. ARIANA GARCIA

### ANEXO 13

**Tabla N°7. Tabla resumen de las condiciones de las diferentes áreas.**

<b>Sala</b>	<b>Temperatura</b>	<b>Humedad</b>	<b>Presión diferencial</b>	<b>Cambios de aire/h</b>
Pesado de materia prima	18 a 25 °C	30 a 65 % HR	≥ 5 Pa (-)	De 10 a 20
Área de lavado de equipo	18 a 25 °C	30 a 65 % HR	≥ 5 Pa (-)	De 10 a 20
Bodega de equipo limpio	18 a 25 °C	30 a 65 % HR	≥ 5 Pa (+)	De 10 a 20
Fabricación de líquidos	18 a 25 °C	30 a 65 % HR	≥ 5 Pa (+)	De 10 a 20
Empaque primario	18 a 25 °C	30 a 65 % HR	≥ 5 Pa (+)	De 10 a 20
Empaque secundario	18 a 25 °C	n.a	n.a	n.a
Almacén de producto terminado	18 a 25 °C	n.a	n.a	n.a



## ANEXO 14

Tabla N°8. Tabla de especificaciones ambientales para las diferentes clasificaciones de áreas.

Clasificación	Ejemplos de procesos <sup>a</sup>	Número máximo permitido de partículas <sup>h</sup> totales/m <sup>3</sup> :		Frecuencia de monitoreo	Partículas viables <sup>b</sup>		Presión diferencial y flujo de aire	Cambios de aire por hora <sup>i</sup>	Temperatura y humedad	Vestimenta
		Condiciones estáticas <sup>g</sup> /dinámicas			(UFC)	Frecuencia de monitoreo				
		= 0.5 µm	= 5 µm							
Clase A (ISO-Clase 5)	Llenado aséptico. Operaciones asépticas. Muestreo, pesado y surtido de insumos estériles.	3 520 / 3 520	20 / 20	CONTINUO/ Durante todo el proceso de llenado	< 1/placa <sup>b.1</sup> < 1/m <sup>3</sup> <sup>b.2</sup> < 1/placa <sup>b.3</sup> < 1/guante <sup>b.4</sup>	CONTINUO/ Durante todo el tiempo que dure el proceso de llenado	≥15 Pa con respecto a cuartos adyacentes, aplicando un concepto de cascada <sup>c</sup>	n.a.	18°C a 25°C 30 a 65% HR <sup>f</sup>	Overol, escafandra, goggles cubrezapatos y guantes, estériles para área aséptica.
Clase B	Entorno de Clase A para productos estériles que no llevan esterilización terminal. Esclusas a cuartos de llenado. Cuartos vestidores para áreas Clase A	3 520 / 352 000	29 / 2 900	c/ 3 meses <sup>e</sup>	< 5/placa <sup>b.1</sup> < 10/m <sup>3</sup> <sup>b.2</sup> < 5/placa <sup>b.3</sup> < 5/guante <sup>b.4</sup>	Diaria/Turno de producción	≥15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada	20 a 50	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Igual que en ISO-Clase 5
Clase C (ISO-Clase 7)	Llenado de productos con esterilización terminal. Preparación de soluciones para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elementos del sistema de contenedor-cierre <sup>e</sup> Almacenamiento de accesorios para formas farmacéuticas estériles.	352 000 / 3 520 000	2 900 / 29 000	c/ 6 meses a excepción de llenado de soluciones con esterilización terminal que se realice c/3 meses <sup>d</sup>	< 50/placa <sup>b.1</sup> < 100/m <sup>3</sup> <sup>b.2</sup> < 25/placa <sup>b.3</sup> -	Semanalmente	>10 Pa	20 a 50	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio; cabello, vello facial y corporal cubierto, cubrebocas y guantes
Clase D (ISO-Clase 8)	Entorno de Clase C Cuartos de aisladores. Cuartos incubadores y de refrigeración (localizadas en áreas de producción). Preparación y envasado primario de formas farmacéuticas no estériles. Muestreo, pesado y surtido de insumos no estériles.	3 520 000 / n.a.	29 000 / n.a.	c/ 6 meses	< 100/placa <sup>b.1</sup> < 200/m <sup>3</sup> <sup>b.2</sup> < 50/placa <sup>b.3</sup> -	Mensualmente	>5 Pa Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes y positiva con respecto a donde no se generan polvos	10 a 20	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio; cabello, vello facial y corporal cubierto, cubrebocas y guantes
ISO-Clase 9	Acondicionamiento secundario.	35 200 000 / n.a.	293 000 / n.a.	Anualmente	n.a.	Anualmente	Presión positiva con respecto a áreas no clasificadas.	n.a.	18°C a 25°C	Uniforme de planta limpio; cabello cubierto.