

## 1. OBJETIVO

El presente instructivo busca brindar orientaciones que faciliten la implementación de la validación de los SAC en la industria farmacéutica, teniendo como referencia lo estable de abril de 2016, emitida por el Ministerio de Salud y Protección Social (1), los diferentes informes de la OMS para validación que son referencia para Colombia, las normas ISO (11) las farmacopeas oficiales para Colombia y las guías PICs.

## 2. ALCANCE

Este instructivo abarcará la validación de los sistemas HVAC, aire comprimido, nitrógeno, agua y vapor limpio empleados en la fabricación de medicamentos de síntesis química dividida en capítulos temáticos que contemplan 1) las generalidades transversales de la calificación de los SAC y 2) las consideraciones específicas para la validación cada siste

## 3. MARCO NORMATIVO O DOCUMENTOS DE REFERENCIA

1. UNE-EN ISO. 14644-3:2021. Métodos de ensayo. En: Salas limpias y locales anexos controlados. Génova: UNE 2021; 2021.
2. ICH. Quality Risk Management Q9. En: Harmonised Tripartite Guideline: [Internet]. Geneva; 2005. p. 23. Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q9 Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf)
3. WHO. Annex 2. Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations TRS, N° 937. World Health Organization; 2006. p. 45 a 84.
4. WHO. Annex 2. WHO guidelines on quality risk management. En: 47th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - TRS, Organization; 2013. p. 62-92.
5. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1160 de 2016 [Internet]. Colombia: MINSALUD; 2016 p. 128. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Normativa/Resoluciones/1160-2016.pdf>
6. ISO. 14644-1:2015(en) Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration. En: Cleanrooms and associated controlled environments [Internet]. 2015 [citado 10 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644-1:ed-2:v1:en>
7. WHO. Annex 5. WHO guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms. E Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations [Internet]. Washington: WHO; 2011 [citado 26 de abril de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44079?locale-attribute=en&show=full>
8. WHO. Annex 4. Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation. En: WHO, editor. Fortieth report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations TRS, N° 937 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2006 [citado 24 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43443?show=full>
9. ISO. 8573-6:2003(en), Compressed air — Part 6: Test methods for gaseous contaminant content [Internet]. Online Browsing Platform (OBP). 2003 [citado 20 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:8573-6:ed-1:v1:en>
10. ISO. 8573-2:2018 - Compressed air — Contaminant measurement — Part 2: Oil aerosol content. Third edition [Internet]. Online Browsing Platform (OBP). 2018 [citado 20 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.iso.org/standard/66999.html>
11. ISO. 8573-7:2003(en), Compressed air — Part 7: Test method for viable microbiological contaminant content [Internet]. Online Browsing Platform (OBP). 2003 [citado 24 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:8573-7:ed-1:v1:en>
12. ISO. 8573-1:2010(en), Compressed air — Part 1: Contaminants and purity classes. Third edition [Internet]. Online Browsing Platform (OBP) Online Browsing Platform (OBP). 2010 [citado 20 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:8573-1:ed-3:v1:en>
13. ISO. ISO - ISO 8573-9:2004 - Compressed air — Part 9: Test methods for liquid water content [Internet]. 2004. Disponible en: <https://www.iso.org/standard/34088.html>
14. ISO. 8573-4:2019(en), Compressed air — Contaminant measurement — Part 4: Particle content. Second edition [Internet]. Online Browsing Platform (OBP). 2019 [citado 20 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:8573-4:ed-2:v1:en>
15. ISO. 12500-1:2007(en), Filters for compressed air — Test methods — Part 1: Oil aerosols [Internet]. Online Browsing Platform (OBP). 2007 [citado 20 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:12500-1:ed-1:v1:en>
16. ISO. 8573-5:2001(en), Compressed air — Part 5: Test methods for oil vapour and organic solvent content. First edition [Internet]. Online Browsing Platform (OBP). 2001 [citado 20 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:8573-5:ed-1:v1:en>
17. ISO. 12500-2:2007(en), Filters for compressed air — Test methods — Part 2: Oil vapours [Internet]. Online Browsing Platform (OBP). 2007 [citado 20 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:12500-2:ed-1:v1:en>
18. ISO. ISO 8573-8:2004 - Compressed air — Part 8: Test methods for solid particle content by mass concentration [Internet]. Online Browsing Platform (OBP). Online Browsing Platform (OBP). 2004 [citado 26 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.iso.org/standard/34089.html>
19. ISO. 12500-3:2009(en), Filters for compressed air — Test methods — Part 3: Particulates [Internet]. Online Browsing Platform (OBP). 2009 [citado 20 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:12500-3:ed-1:v1:en>
20. ISO. 8573-9:2004(en) Compressed air — Part 9: Test methods for liquid water content [Internet]. Vol. First edit, Online Browsing Platform (OBP). Online Browsing Platform (OBP). 2004 [citado 20 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:8573-9:ed-1:v1:en>
21. ISO. 12500-4:2009(en), Filters for compressed air — Methods of test — Part 4: Water [Internet]. Online Browsing Platform (OBP). 2009 [citado 20 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:12500-4:ed-1:v1:en>
22. ISO. 7183:2007(en), Compressed-air dryers — Specifications and testing [Internet]. Online Browsing Platform (OBP). 2007 [citado 20 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:7183:ed-2:v1:en>
23. USP-NF. Farmacopea de los Estados Unidos—Formulario Nacional (USP–NF) [Internet]. USP-NF. 2023 [citado 19 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.uspnf.com/>
24. WHO. Annex 2. WHO good manufacturing practices: water for pharmaceutical use. En: WHO Expert Committee on Specifications for pharmaceutical Preparations: Organization; 2012. p. 235.
25. Lerin I, Salazar R. Validación de sistemas de producción de agua en la industria farmacéutica. En: Salazar Macian R, editor. Cualificación y validación: elementos básicos. Hospitalet de Llobregat (Barcelona); 2007. p. 239-41.
26. WHO. Annex 3 Good manufacturing practices: water for pharmaceutical use. En: TRS 1033 - 55th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [citado 10 de marzo de 2023]. p. 39. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340323/9789240020900-eng.pdf>

## 4. DESARROLLO DEL DOCUMENTO

Los sistemas de apoyo crítico (SAC), son un componente fundamental dentro de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) en la industria farmacéutica. Son sistemas cuyo control directo sobre el producto o sobre la calidad de éste y que no pueden remediarse una vez se ha finalizado su fabricación. Por lo tanto, es necesario asegurar la calidad y adecuación desde antes de los procesos productivos.

La validación de los SAC es la evidencia documentada de que estos sistemas conducen a los resultados esperados en el proceso o etapas productivas; para esto se requieren previamente calificados.

El presente instructivo es un documento orientador para la industria farmacéutica y presenta una alternativa para efectuar validaciones de SAC. Otras alternativas pueden satisfacer las regulaciones vigentes.

### I. CAPITULO 1.

#### 1. Calificación de los sistemas de apoyo crítico (SAC): HVAC, Aire comprimido, Nitrógeno, Agua y Vapor

La calificación se constituye en un pre-requisito para la validación de los SAC. La figura 1, esquematiza el proceso integral de validación y las consideraciones generales que se

En general, la calificación y la validación siguen principios subyacentes similares, sin embargo, el término "calificación" se utiliza para equipos y servicios; "validación", para

ensayo y procedimientos, y el término "calibración" para los instrumentos de medición.

Los fabricantes deben considerar todas las etapas de calificación para sus sistemas de apoyo crítico, además debe describirse y ejecutarse la calificación durante el ciclo de incluyendo los cambios que puedan ocurrir.

La calificación de un SAC se realiza en las etapas de calificación de diseño (DQ), instalación (IQ), operación (OQ) y desempeño (PQ) del sistema. Se debe describir en un pl que defina la naturaleza, el alcance de las pruebas, los procedimientos y los protocolos de pruebas necesarios. Los ensayos y metodología se pueden consultar en la ISO 14644

El alcance de la calificación debe considerar los siguientes aspectos:

- a. Instalaciones, sistemas, servicios apoyo crítico y equipos.
- a. Calificación de instrumentos analíticos y dispositivos de ensayo, cuando proceda.
- b. Calibración de instrumentos (equipos de medición).
- c. Áreas; sistemas de purificación de agua; sistemas de limpieza; sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado; sistemas de aire comprimido; sistemas de gas equipos de producción e instrumentos analíticos.

Dicho alcance y los elementos a incluir estarán determinados sobre la base de los principios de evaluación de impacto y gestión de riesgos. Cuando sea necesario, se deber desfavorables o las pruebas de desafío específicas para su inclusión en la calificación y validación.

Figura 1. Diagrama conceptual de validación de un Sistema Crítico SAC.

<b>Validación</b> (demostrar que el sistema hace lo que tiene que hacer)	<b>Etapas de la Validación</b>	<b>Documentación</b>	Plan Maestro de validación PMV Protocolo de Validación por cada equipo Análisis de riesgo Control de Cambios
		<b>Calificación</b> (equipos, instalaciones, personal)	De Diseño DQ De Instalación IQ De Operación OQ De desempeño PQ
		<b>Validación</b> para cada proceso crítico definido	Cada sistema crítico debe estar inscrito en el PMV y tener su propio protocolo de validación. Plan de muestreo, número de muestras, frecuencia de ensayos, definición de cuáles se realizarán según el análisis de riesgo, definición de rangos y especificaciones para validación, análisis e interpretación de datos, conclusiones revalidación
		<b>Certificación del estado validado</b>	Cuando la calificación y la validación, se hayan terminado y aprobado.

1. Organización y planificación

La calificación es una actividad organizada y planificada, que garantiza la calidad, la seguridad y la eficacia del producto y de conformidad con:

- a. Protocolos predeterminados.
- b. Resultados debidamente documentados en los informes y cuando aplique, una evaluación estadística con los datos que aporta el proceso.
- c. Un sistema de gestión de la calidad adecuado y eficaz que apoye la organización, planificación, ejecución y gestión de la calificación y validación;
- d. Un programa con cronograma específico para las actividades de calificación y validación, la formación y capacitación del personal responsable de la calificación y validación
- e. Un programa o un calendario específico para apoyar la planificación y ejecución de las actividades de calificación y validación.

2. Recalificación

Los sistemas de apoyo crítico deben permanecer en un estado calificado. Por lo tanto, es importante que la recalificación del sistema se programe, por ejemplo, cuando:

- El equipo calificado no se ha usado por periodos largos.
- El equipo calificado se cambie de su lugar inicial de instalación.
- Se cambien componentes que afecten el desempeño del equipo (ejemplo un filtro HEPA de un área controlada)
- Se hace mantenimiento de un área o equipos, que afecte el desempeño del sistema.
- Después de cambios que, al hacer la evaluación del riesgo, el impacto indique que se debe realizar una recalificación.

Tener en cuenta que una recalificación genera un control de cambios y que se registra en el POE de control de cambios correspondiente.

3. Calificación de sistemas y equipos "en uso"

Para la calificación de las instalaciones, equipos y servicios en uso, que no habían sido objeto de instalación ni de calificación operativa, se hacen registros que incluyan parámetros para variables críticas, calibración, mantenimiento preventivo, POEs que sirven como evidencia de la calificación de instalación, operación y desempeño, sólo se excluye el diseño

#### 4. Etapas y consideraciones para la calificación de Sistemas de Apoyo Crítico (SAC)

La calificación se inicia con la definición de los requisitos del usuario (URS) y las especificaciones del producto y/o sistema; luego se realizan las etapas de DQ, una prueba cuando sea posible, una prueba de aceptación en el sitio (SAT), la etapa de IQ, OQ y finalmente PQ. Si bien esta es la secuencia regular, es posible que se realicen en simular IQ/OQ; o DQ/IQ cuando la planta está en funcionamiento y no se realizó DQ.

##### a. Especificaciones de los requisitos del usuario (URS)

Los fabricantes deben preparar un documento que describa los URS para los sistemas y equipos a adquirir. Estos requisitos pueden incluir especificaciones, análisis de riesgo, etapas críticas, requisitos técnicos y la documentación de referencia asociada.

El documento de URS, se elabora siguiendo una metodología establecida, por la o las personas que conocen la función del equipo o del sistema, por ejemplo, cuando se trat URS, los hace la persona experta en la validación correspondiente.

Algunos puntos por considerar para definir los URS son;

- Identificar a las personas que conocen bien el proceso
- Analizar el proceso
- Documentar las expectativas que se tiene con relación al equipo, al sistema y al proceso
- Establecer códigos que permitan hacer trazabilidad,

Existen varios atributos para los URS, entre los más importantes se tiene que deben;

- Ser definidos en forma adecuada
- Ser verificables
- Ser objetivos al describir las expectativas del usuario.

##### b. La calificación de diseño (DQ)

La DQ debe aportar pruebas documentadas de que se cumplieron las especificaciones de diseño y de que se ajustan a las URS. Cuando aplique, se realizan y documentan pruebas de idoneidad del sistema, antes de iniciar las etapas posteriores de la calificación.

##### c. Prueba de aceptación de fábrica (FAT)

Cuando una empresa hace un montaje total o parcial de SAC o de equipos, en un lugar diferente al del comprador o del usuario final, podrán realizarse ensayos y verificaciones de gestión del riesgo de calidad, para asegurarse de que es apropiado, tal como se describe en el requerimiento del usuario (URS), y listo para el envío.

Deben registrarse los controles y ensayos realizados durante la prueba de aceptación en fábrica (FAT) y la aceptación del servicio, o el equipo debe quedar registrado en la conc

##### d. Prueba de aceptación de sitio (SAT)

Cuando se realicen las pruebas para verificar la aceptabilidad del servicio o del equipo en el lugar del usuario final, es una prueba de aceptación en el sitio (SAT).

Los resultados de los ensayos deben evaluarse y el resultado de la aceptabilidad del servicio o del equipo debe registrarse en la sección de conclusiones del informe del SAT.

##### e. La calificación de instalación (IQ)

La IQ proporciona pruebas documentadas de cómo se realizó la instalación, incluida la verificación de las especificaciones de compra, los planos, los manuales, las listas de pie: los proveedores. Para los dispositivos de control y medición verificar la trazabilidad de calibración.

##### f. La calificación operacional (OQ)

El protocolo y los registros de calificación operacional identifican los parámetros críticos de funcionamiento en condiciones normales de trabajo y condiciones denominadas "peor

- Los sistemas y el equipo funcionan de conformidad con las especificaciones operacionales
- Los equipos están diseñados para funcionar en forma correcta, tanto en las condiciones normales de uso como en los puntos más desfavorables
- Los controles de funcionamiento, alarmas, interruptores, pantallas y otros componentes operacionales, trabajan y operan en forma correcta.

##### g. Calificación de desempeño (PQ)

La calificación del desempeño demuestra con datos, el funcionamiento correcto del equipo o sistema y se evalúa a través de resultados de las pruebas previstas en cada caso.

El PQ se realiza como condición antes de liberar los equipos o sistemas críticos y es la prueba documentada que indica el funcionamiento de manera coherente de conformidad habitual.

Por ejemplo, para la instalación de HVAC, se consideran parámetros críticos que deben evaluarse para calificar el desempeño:

- Temperatura ambiente y humedad relativa (HR);
- Cantidades de aire de suministro y aire de retorno;
- Diferenciales de presión, cambio de aire por hora, patrón de flujo, recuento de partícula
- Velocidad de aire unidireccional y pruebas de integridad de filtros HEPA.

##### h. Calibración y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

La calibración de instrumentos y la verificación de equipos de medición son parte de la validación y se consideran en forma integral dentro de un programa y cronograma, que condición. Esta información es parte de los datos primarios que deben estar disponibles como soportes de la calificación y recalificación de los SAC.

#### 5. Documentos relacionados con la calificación

Los documentos relacionados con la calificación deben estar disponible antes de iniciar el proceso de validación. Como mínimo se debe contar con:

- El plan maestro de validación (PMV).
- Los protocolos
- Los resultados de las pruebas realizadas
- Los formatos de registro.



- Referencia al protocolo;
- Referencia a la evaluación de riesgos adecuada;
- Detalles de materiales,
- Equipos, programas y ciclos utilizados;
- Procedimientos y métodos de ensayo;
- Datos;
- Cambios y desviaciones;
- Resultados fuera de especificación y no conformidad, con trazabilidad adecuada, y una conclusión;
- Los resultados obtenidos deben registrarse y ajustarse a los datos y registros adecuados prácticas de gestión;
- Los resultados deben revisarse, analizarse y compararse con los criterios de aceptación predeterminados, interpretados y analizados estadísticamente, cuando proceda;
- Los resultados deben cumplir los criterios de aceptación;
- Los resultados fuera de la especificación y fuera del límite deben documentarse e investigar con arreglo a los procedimientos apropiados. Si éstos son aceptados, es necesario, estudios adicionales deben ser considerados;
- En la conclusión del informe se debería indicar si el resultado de la calificación y/o "la validación se consideró satisfactoria", y se deberían formular recomendaciones para de futuros límites de alerta y acción, cuando proceda.

Los departamentos responsables de los trabajos de calificación y validación deben aprobar el informe terminado.

Cuando proceda, el departamento de garantía de la calidad debe aprobar el informe. Los criterios de aprobación deben estar de acuerdo con el sistema de garantía de calidad d Además de la documentación, se deben considerar los siguientes aspectos:

- Gestión del cambio / Control de cambios
- Gestión de las desviaciones (Resultados fuera de especificaciones OOS).
- Commissioning (puesta en servicio).
- Pruebas documentadas de todas las mediciones realizadas al sistema
- Prueba FAT
- Prueba SAT

#### 10. Mantenimiento

Para la ejecución del mantenimiento de los SAC, se debe tener un programa y cronograma que, al ejecutarlo, no afecte la calificación y validación.

#### 11. Evaluación y gestión de riesgos (*QRM siglas en inglés*)

Referencias como ICH Q9 "Quality Risk Management"(2) y OMS Informe 47, anexo 2(3), indican cómo se pueden abordar los peligros potenciales y las acciones correcti inherentes a los procesos, que pueden afectar la calidad de un medicamento.

El nivel de esfuerzo, la formalidad y documentación del proceso QRM es proporcional al nivel de riesgo que cada proceso tiene intrínsecamente. De ahí la importancia de ten proceso que se analiza, para determinar con certeza los puntos críticos de control.

La tabla 1 presenta un ejemplo de este análisis para algunos indicadores relacionados con los sistemas de HVAC, aire, agua y vapor, para ayudar al abordaje de los riesgos q productivo y que pueden determinar el proceso de validación.

Es un ejemplo orientativo para el análisis de riesgo en el que se asignan valores arbitrarios, entre 1 a 3, a los parámetros de severidad, probabilidad y detección; el promedio in parámetro analizado y cuál es el plan de acción que se debe generar. En este ejemplo se estableció que el riesgo es significativo cuando el valor es  $\geq 2,3$ .

Tabla 1. Análisis de riesgo

Indicador asociado	Riesgo	Severidad	Probabilidad	Detección	Promedio	Evaluación de significancia (significativo cuando el promedio $\geq 2,3$ )	Plan de acci
Agua de alimentación del generador de vapor, que no cumpla con la calidad de agua purificada	Puede dejar residuos indeseables de metales, si está en contacto con el producto.	3	1	3	2,33	Si es Significativo	Realizar el contr agua al inicio proceso, garan que cumpla co condición de a purificada AL
Sentido de flujo del aire incorrecto	Posible contaminación microbiana o cruzada y riesgo para la salud de los operarios	3	1	3	2,33	Si es significativo	Seguir con e programa actu: verificación

Indicador asociado	Riesgo	Severidad	Probabilidad	Detección	Promedio	Evaluación de significancia (significativo cuando el promedio $\geq 2,3$ )	Plan de acción
Presencia de aceites en el aire comprimido	Contaminación de los productos, con riesgo para el consumidor	3	2	2	2,33	Significativo	Implementar filtro para retención de gases e hidrocarburos y pruebas para detección de aceites
Presencia de partículas en el aire comprimido en el punto de uso	Material de las tuberías no sanitario, que desprende partículas. Filtración incorrecta o filtros en mal estado	3	1	1	1,7	No significativo	Revisar los materiales de las tuberías: momento de compra. Verificar los filtros al colocarlos (manómetros) indiquen cuando están rotos o saturados.
Control microbiológico a la salida de la lámpara UV, después de la electrodesionización del agua	Si hay presencia de Pseudomonas sp.	3	2	2	2,33	Si es Significativo	Hacer control en los puntos establecidos para Pseudomonas sp. Y en los tiempos de limpieza y mantenimiento definidos.
Válvula de purga de la caldera sin funcionamiento	Se pueden acumular partículas que dañan la caldera, se vuelve ineficiente y pierde vida útil el equipo	3	1	1	1,67	No es Significativo	Continuar con la purga de la caldera diariamente
Fallos en la eliminación del condensado de vapor	Puede causar daño al sistema y cambios en la calidad del vapor	3	2	1	2,0	No es Significativo	Mantener y cumplir con el programa de mantenimiento y eliminación del condensado

Fuente: Elaboración GTM, basado en Anexo 2 (WHO Technical Report Series, No. 981, p. 79 a 80)

## II. CAPÍTULO 2

### 2. Validación del Sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado. (HVAC)

La validación del sistema HVAC tiene dos componentes principales: la calificación, y la validación misma para demostrar que el sistema documentado cumple con todas las especificaciones del producto y/o proceso.

Para la calificación, además de las generalidades que se abordaron en el capítulo 1, se verifica:

- El protocolo de validación específico para HVAC.
- Los informes vigentes de calificación y calibración (los que apliquen),
- El mantenimiento y el funcionamiento del equipo: se revisa el programa, el control de los parámetros críticos y definidos en el plan como ensayos de rutina, además se hace prueba.
- Los controles en los puntos críticos de riesgo.

Para una instalación farmacéutica, sobre la base de una evaluación de riesgos, algunos de los parámetros típicos del sistema HVAC que deben ser calificados pueden incluir:

- Temperatura
- Humedad relativa
- Cantidad de aire de suministro para todos los difusores -
- Cantidad de aire de retorno o de aire de escape
- Diferenciales de presión
- Patrones de ventilación
- Velocidades unidireccionales
- Pruebas de integridad de filtros HEPA
- Recuentos de partículas en la sala
- Tiempos de recuperación
- Recuentos microbiológicos de aire y superficie cuando proceda
- Funcionamiento de los sistemas de evacuación del polvo

- Sistemas de alerta/alarma cuando proceda.

El fabricante debe determinar el intervalo máximo de tiempo entre los ensayos. Debe tener en cuenta el tipo de instalación sometida a ensayo y el nivel de protección del producto en la Resolución 1160 de 2016(5) sobre intervalos máximos. La Norma ISO 14644-3 Anexo B4, B7, B13(1) amplía este concepto.

#### 2.1 Validación del sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC).

A demás de considerar el plan maestro de validación (capítulo 1) se debe partir del protocolo específico de validación.

La validación debe tener un enfoque realista, para no sobredimensionar en tiempo y costos el proceso. Con este enfoque se planean las pruebas que se deben realizar.

#### Ejemplo:

- La humedad de la habitación donde se expone el producto debe considerarse un parámetro crítico cuando se está fabricando un producto sensible a la humedad, el sistema debe ser calificado y los sensores de humedad calibrados.
- El sistema de transferencia de calor, secador químico o vapor húmedo, que está produciendo el aire controlado por humedad, no requiere calificación operativa.
- En un área clasificada, la limpieza es un parámetro crítico y, por lo tanto, las tasas de cambio de aire ambiente y los filtros HEPA deben ser parámetros críticos y requieren
- En un ventilador que genera el flujo de aire, los filtros primarios y secundarios son parámetros no críticos, y por tanto no necesita una calificación operativa.

A continuación, se desarrolla el ejemplo para orientar las etapas y el contenido del protocolo de validación del sistema HVAC. Es preciso aclarar que este ejercicio debe adaptarse a cada fabricante.

#### A. Secciones iniciales del protocolo de validación:

- Alcance: este protocolo de validación cubrirá el sistema HVAC para áreas clasificadas como ISO 8 (clase D)(6).
- Objetivo: verificar la consistencia y fiabilidad del tratamiento de aire purificado para áreas clasificada ISO 8 (Clase D)(6).
- Responsables: el responsable de validaciones establecerá las prioridades de validaciones y verificará que todas las calificaciones y calibraciones necesarias, estén en el proceso de validación.

El responsable del muestreo y/o de realizar las pruebas correspondientes es el jefe de garantía de calidad, o quien se delegue. Debe asegurar que todos los programas correspondientes, y que están dentro del Sistema de Gestión de Calidad, se encuentren bajo control. Debe además verificar el cumplimiento del Programa y Cronograma del PM

#### d. Política de Validación

- La validación del sistema HVAC puede ser una validación de tipo prospectiva y concurrente.
- Los métodos analíticos y procedimientos deben estar validados.
- Los equipos de medición que apliquen deben tener calibración vigente.
- El tiempo de validación y toma de muestras del sistema HVAC, debe ser suficiente para demostrar el comportamiento estadístico de la distribución recuperados que garanticen este análisis estadístico.
- Cuando se presente un cambio importante crítico en el proceso, equipo o área relacionada con el sistema HVAC validado, se debe programar una revalidación.
- El mantenimiento de la validación se ejecuta programando controles de los parámetros críticos y definidos en el plan como ensayos de rutina.

#### B. Número de muestras

Para este ejemplo se programan 4 muestras por cada punto y una frecuencia semanal. Es recomendable que para calcular el número de muestras, se utilice lo dispuesto en la y/o un procedimiento interno, que considere el tamaño del área.

Las pruebas para la validación del sistema HVAC programadas son:

- Renovaciones del aire.
- Conteo de partículas viables y no viables en el área.
- Diferenciales de presión y direccionamiento de flujo entre áreas.
- Integridad de los filtros HEPA.

#### C. Resultados de los ensayos

Los datos primarios deben considerar toda la información necesaria, que permite hacer trazabilidad a los resultados, como por ejemplo certificados de calibración, número de lotes primarios en forma individual. En el reporte de validación final se informa el promedio.

#### D. Renovaciones del aire para las áreas determinadas

Las renovaciones del aire es uno de los parámetros clave en el control de áreas o cuartos limpios, cabinas de flujo laminar y cabinas de seguridad biológica. En un diagrama se determinarán los puntos en los cuales se hará el muestreo para medir la velocidad del flujo del aire con balómetro de aire. Los datos se registran en un formato y se procede a indicar la metodología como de medir la velocidad del aire. Cada valor de velocidad reportado corresponde al promedio de los puntos medidos de manera sin el cálculo de las renovaciones está dado por la siguiente ecuación:

$$\text{Renovaciones por hora} = \frac{\text{flujo de inyección de aire } \left(\frac{\text{m}^3}{\text{h}}\right)}{\text{Volumen de área m}^3}$$

- Criterio de aceptación: recambios/hora (entre 6 y 20) para clase ISO 8 (ver tabla 2.)

Tabla 2. Renovaciones por hora

Identificación del área	Volumen (m3)	Especificación requerida para recambios/h, WHO Technical Report Series, No. 961, 2011. Annex 5(7).	Cambios
Cuarto 1	9,75	Entre 6 y 20	12,87
Cuarto 2	6,05	Entre 6 y 20	15,05
Cuarto 3	5,88	Entre 6 y 20	12,44
Cuarto 4	8,34	Entre 6 y 20	12,67
Esclusa Mx	2,73	Entre 6 y 20	13,78

El valor encontrado de recambio/h >6 y <20 durante la calificación demuestra que el parámetro se encuentra dentro del requerimiento; por lo tanto, las áreas evaluadas cumplen con el criterio para renovaciones por hora.

Fuente: Elaboración GTM.

E. Conteo de partículas no viables en el área

Para el conteo de partículas en las áreas, se siguen también los parámetros recomendados en la norma ISO 14644-3(1), que hacen referencia al número y ubicación de sitios de aire de succión dependiendo de la clase de aire especificado. Los puntos de muestreo y la localización se deben indicar en un plano "puntos de muestreo para el conteo". Lo estadísticamente, de acuerdo con lo establecido por la norma ISO 14644-3(1) y así hacer la clasificación del aire de cada área. Ver tablas 3 y 4.

Tabla 3. Concentración (conteo) de partículas no viables. En reposo

Nombre del área	Resultados Partículas 0,5 mm/ m3	Resultados Partículas 1,0 mm/ m3	Requerimiento partículas ≥0,5 mm / m3	Requerimiento partículas ≥1,0 umm / m3	Clasificación ISO 14644-1 :2015	Cumple
Cuarto 1	9.554	9.415	3.520.000	832.000	ISO 8	SI
Cuarto 2	18.374	5.830	3.520.000	832.000	ISO 8	SI
Cuarto 3	78.092	19.081	3.520.000	832.000	ISO 8	SI
Cuarto 4	10.954	3.719	3.520.000	832.000	ISO 8	SI
Cuarto 5 Exclusa medicamentos	92.338	20.975	352.000	83.200	ISO 7	SI

Fuente: Elaboración GTM basado en las normas ISO 14644-1(6) y norma ISO 14644-3

Tabla 4. Evaluación estadística del conteo de partículas

Área	Tamaño	# de Muestras	Análisis estadístico, intervalo 95%				
			s	LMD 95%	X	Inf (-)	Sup (+)
Cuarto 1	0,5 mm/ m3	4	1.766	1.730	9.554	7.823	11-284
	1,0 mm/ m3	4	1.290	1.265	9.415	8.151	10.680
Cuarto 2	0,5 mm/ m	4	5.072	4.970	18.374	11.404	23.344
	1,0 mm/ m3	4	3.167	3.104	5.830	2.726	8.934
Cuarto 3	0,5 mm/ m	4	19.157	18.774	78.092	59.318	96.865
	1,0 mm/ m3	4	7.838	7.687	19.081	11.400	26.762
Cuarto 4	0,5 mm/ m	4	10.502	10.292	10.954	662	21.345
	1,0 mm/ m3	4	1.171	1.148	3.719	2.571	4.866
Esclusa	0,5 mm/ m	4	23.153	20.727	92.338	71.610	113.065
	1,0 mm/ m3	4	3.568	3.495	20.975	17.480	24.470

(\*) LMD = z (S/n); (-) x- LMD: límite inferior del intervalo; (+) x + LMD: límite superior del intervalo  
 La confiabilidad (1-alfa) del conteo registrado durante la calificación, se determina estadísticamente mediante la expresión:  
 $\bar{y} \pm (z \frac{s}{\sqrt{n}})$   
 alfa: Grado de confianza del intervalo deseado (90, 95 o 99%)  
 z: Área bajo la curva de distribución normal que deja alfa/2  
 s: Desviación estándar de la muestra  
 n: Tamaño de la muestra  
 $\bar{y}$ : Promedio de la muestra.

Fuente: Elaboración GTM. Basada en norma ISO 14644-1

El conteo de partículas no viables registradas durante la calificación demuestra que este parámetro está dentro del requerimiento, es decir que la concentración presenta coherencia de diseño. La evaluación estadística de la reproducibilidad del proceso cumple. Por lo anterior se cumple con el criterio de clasificación del aire.

F. Diferenciales de presión y direccionamiento de flujo entre áreas

La medición de la diferencial presión sirve para definir en qué dirección está el flujo de aires y la presión barométrica a la que está sometida cada área. Los diferenciales de dirección del flujo de aire, como se planteó en el diseño del sistema de ventilación de aire clasificado. Los resultados para el ejemplo se presentan en la tabla 5.

Tabla 5. Diferencial de presión y direccionamiento de flujo entre áreas.

Diferencial entre (inH <sub>2</sub> O)	Diferencial de presión (inH <sub>2</sub> O)				Sentido del flujo	Muestreo total	Análisis estadístico Intervalo 95%				
	1	2	3	4			s	*LMD 95%	x	inf(-)	sup (+)
Cuarto 1 a Pasillo	0,02	0,02	0,02	0,02	Positivo	4	0,00	0,00	0,02	0,02	0,02
Cuarto 2 - Pasillo	0,02	0,02	0,02	0,02	Positivo	4	0,00	0,00	0,02	0,02	0,02
Cuarto 3 - Pasillo	0,02	0,02	0,02	0,02	Positivo	4	0,00	0,00	0,02	0,02	0,02
Cuarto 4 - Esclusa	0,03	0,03	0,03	0,03	Positivo	4	0,00	0,00	0,03	0,03	0,03
Esclusa Pasillo	0,03	0,03	0,03	0,03	Positivo	4	0,00	0,00	0,00	0,03	0,03
Esclusa personal - Pasillo	0,02	0,02	0,02	0,02	Positivo	4	0,00	0,00	0,02	0,02	0,02
Esclusa material - Acceso principal	0,02	0,02	0,02	0,02	Positivo	4	0,00	0,00	0,02	0,02	0,02

(\*) LMD = z (S/Ön); (-) x- LMD: límite inferior del intervalo; (+) x + LMD: límite superior del intervalo.

Fuente: Elaboración GTM. Basada en la norma ISO 14644-1(6)

- Criterio de aceptación (Sistema Aire Clasificado): los diferenciales de presión registrados durante la calificación demuestran que están dentro del requerimiento; la dirección positiva es coherente con lo preestablecido en el diseño. Por lo anterior se cumple con el criterio direccionalidad del flujo de aire.

#### G. Integridad de los filtros HEPA.

La prueba de integridad de los filtros HEPA se lleva a cabo generando aerosol de Emery 3004 en frío, el cual es inyectado en la parte posterior del filtro. Consecutivamente monitoreo punto a punto sobre la superficie de cada filtro y del respectivo empaque, verificando que no existan fugas. En el caso de detectar alguna fuga se procede a obtener nuevamente para verificar la integridad del respectivo filtro. Se considera fuga donde el fotómetro marca un valor mayor o igual al 0.01% (Tabla 6).

Tabla 6. Determinación de la integridad de los filtros HEPA.

Identificación del filtro	No. Medición	Medida del Fotómetro		% de obturación	Cumple
		Lectura encontrada %	Lectura mínima máxima encontrada %		
Filtro H.E.P.A. Cuarto 4 22 in x 22 in	1	0,0024	0,0030	0,00	si
	2	0,0014	0,0023	0,00	si
	3	0,0028	0,0029	0,00	si
	4	0,0001	0,0026	0,00	si
	5	0,0024	0,0030	0,00	si
	6	0,0019	0,0024	0,00	si
	7	0,0029	0,0027	0,00	si

Se considera fuga cuando el Fotómetro marca un valor mayor o igual al 0.01%, los resultados muestran que el filtro, está íntegro y no se detectaron fugas en el cuerpo, empaque y junta del filtro. No se realizó ninguna obturación.

Fuente: Elaboración GTM. Basada en la norma ISO 14644-1

#### Criterios de aceptación:

- No se deben detectar fugas en el cuerpo, empaque y junta del filtro. Si existen, estas deben obturarse para cumplir con la prueba de integridad. El valor en el Fotómetro no puede ser mayor al 3.0 %.
- Las fugas obturadas no pueden exceder el 3.0 % de la superficie expuesta del filtro la obturación no puede ser mayor a 3.8 cm de lado.

#### Los resultados obtenidos:

- Las renovaciones del aire en las áreas se encuentran dentro de los rangos especificados por la norma y los requerimientos internos de la empresa.
- El conteo de partículas cumple con la clasificación requerida.
- La direccionalidad de los flujos de aire cumple con lo establecido en el diseño.
- El diferencial de presión cumple con lo preestablecido en el diseño del sistema de ventilación.
- La prueba de integridad de los filtros H.E.P.A. presenta resultados que indican integridad del filtro terminal.

#### H. Conclusión

El análisis de los datos obtenidos muestra que todos los parámetros analizados, se encuentran dentro de los requerimientos establecidos. Por lo tanto, el sistema de aire HVAC cumple con los requerimientos establecidos. El monitoreo rutinario debe hacerse anual. (Siguen las firmas de los responsables).

Se sugiere que el reporte de validación incluya como anexos los resultados de DQ, IQ, OQ y PQ como se presenta en los anexos del 1 al 4.

### Anexos de validación del sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC)

#### Anexo 1. Registro de la calificación de diseño (DQ) del sistema HVAC

Esta calificación es un ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

<i>Ejemplo de calificación del diseño DQ del sistema HVAC para equipo nuevo</i>		
Título:	Verificación del diseño del sistema HVAC para área no estéril	
Protocolo de validación:	calificación de Diseño sistema HVAC código # 1	
Nombre y dirección del sitio:	Área de líquidos no estériles.	
Protocolo escrito por: (Nombre completo y firma)		Fecha:
Protocolo aprobado por: (Nombre completo y firma)		Fecha:
Objetivo: Garantizar que el diseño realizado se ajusta a las especificaciones y requerimientos de BPM y es adecuado a los requerimientos del usuario		
Verificación de la documentación del diseño: Se verificó la documentación correspondiente a la descripción de la instalación y su uso, el cumplimiento con las especificaciones procedimientos de operación e instrucciones de mantenimiento.		
Consideraciones de estructura y acabados del equipo. Materiales, tuberías, válvulas, carcasas etc.		
Revisar el Sistema/equipo, a calificar: Se verificó planos de la <del>instalación</del> estructura del equipo HVAC y componentes y los diagramas de flujo del sistema.		
Especificaciones de diseño: El sistema debe proporcionar un ambiente con aire limpio y que cumpla los requisitos de clase D (ISO 8) en cuanto a partículas viables y no viables.		
Documentos evaluados:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Especificaciones funcionales, la adecuación a los requerimientos BPM</li> <li>Especificaciones técnicas de los equipos y componentes del sistema,</li> <li>Memorias de cálculos</li> <li>Planos detallados</li> <li>Verificación de las fichas técnicas de los filtros instalados</li> <li>Manual de operación y otros documentos que apliquen como certificados de estándares utilizados.</li> </ul>		
Reporte de calificación de diseño: Se hace un resumen del funcionamiento del equipo, del sistema de tratamiento, sus componentes, acabados de los equipos, banco de filtros y si el filtro es terminal y se hace referencia a los protocolos utilizados y a los ensayos de prueba		
Resultado y Conclusión: Se hace un resumen de la actividad del diseño y se concluye si el diseño cumple con los requerimientos del usuario, se da la aprobación para seguir a la instalación.		
Verificado por:	Encargado de recibir el equipo o en quien se delegue (Nombre completo y firma).	Fecha:
Aprobado por:	Garantía de Calidad (Nombre completo y firma).	Fecha:
Calificación de diseño para un equipo heredado		
Objetivo: Verificar que el equipo o sistema aún sigue cumpliendo con los requisitos del proceso y esta adecuado a los requerimientos BPM:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Se verifican y adjuntan las especificaciones técnicas de los equipos y componentes del sistema,</li> <li>Se adjuntan detallados si existen, o fotografías o un diagrama que evidencien la estructura del equipo</li> <li>Manuales y otros documentos como por ejemplo el programa de mantenimiento</li> </ul>		
Reporte de calificación de diseño: El equipo es adecuado para el proceso que realiza y cumple con los requisitos del usuario.		
Resultado y Conclusión: Se hace un resumen de la actividad del diseño y se concluye si el diseño cumple con los requerimientos del usuario, se da la aprobación para seguir a la instalación.		
Verificado por:	Encargado de validaciones (Nombre completo y firma).	Fecha:
Aprobado por:	Garantía de Calidad (Nombre completo y firma)	Fecha:

#### Anexo 2. Registro calificación de instalación (IQ) del sistema HVAC

Esta calificación es un ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

Ejemplo de calificación de la instalación: sistema HVAC para área no estéril			
Título:	calificación de la instalación: sistema HVAC para área no estéril		
Protocolo de validación:	calificación de instalación sistema HVAC código # 2		
Nombre y dirección del sitio:	Área de líquidos no estériles.		
Protocolo escrito por: (Nombre completo y firma).			Fecha:
Protocolo aprobado por: (Nombre completo y firma).			Fecha:
Objetivo: Garantizar que el sistema instalado se ajusta a las especificaciones de compra y a los requerimientos del usuario y evidencia documentada sistema/equipo, cumple con los requerimientos de instalación.			
Equipo:	UMA LAB # 45		
Alcance: Aplicar el protocolo IQ a los equipos, sistemas e instrumentos que conforman el sistema HVAC.			
Responsabilidad: La persona encargada de validaciones es la responsable de la aplicación del protocolo de IQ y la persona encargada de Garantía de la calidad es resp por la revisión y aprobación del protocolo IQ.			
Descripción del sistema/equipo que se está instalando: El equipo instalado cuenta con una unidad manejadora de aire (UMA) que provee un sistema de aire calificado por inyección y extracción de aire. El ec inyección toma el 20% de aire exterior y el resto lo recircula en las diferentes áreas por medio de rejillas de suministro, difusores y filtros terminales l por el contrario, trabaja a pérdida. El retorno y extracción de aire se realiza por medio de rejillas tipo persiana.			
Componentes principales de la UMA (lista de chequeo):			
Ejemplo:			
Marca	IP ambiental.		
Filtros 30 %- 35%	Eficiencia ASHRAE		
Filtros 65%	Eficiencia ASHRAE		
Filtros 90 %- 95%	Código No. 017		
Ventilador centrífugo	Código No. 018		
Serpentín de enfriamiento	Código No. 019		
Rejillas- difusores	Código No. 020		
Ductos y accesorios: Conductos en lámina de poliuretano reforzado, recubierto en su interior y exterior por una capa de foil de aluminio. Codos y transiciones, aislados con fibra de vidrio o foil de aluminio, con o sin costura.			
Servicios de apoyo:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tuberías</li> <li>Conexiones eléctricas.</li> </ul>			
Suministro de agua potable...etc. Torre de agua o chiller de enfriamiento Unidades de condensación Dehumidificadores			
Gabinete construido para trabajo pesado, en lámina de acero, fosforado.	Código 021		
Banco de filtros de 30-35% de eficiencia, 60-65% de eficiencia y 90-95% de eficiencia			
Sistema eléctrico: El sistema eléctrico y de control lo conforma un tablero normalizado, protecciones cortacircuitos, variador de velocidad, contactores, transformador y cab			
Acometida eléctrica: La acometida para los equipos eléctricos descritos va desde el tablero principal de potencia y control, ubicado en el primer piso hasta cada uno de los de manejo de aire.			
Sistema de presión diferencial, tiene monitoreo tanto para filtros como para áreas: El monitoreo está compuesto por un tablero con manómetro diferencial Magnehelic marca Dwyer del tipo análogo de 0.0" a 0.25" inH2O. O asocia sistema inteligente? Sondas neumáticas a las áreas. Racores en bronce. Un manómetro diferencial Magnehelic marca Dwyer del tipo análogo de 0.0 a 2.0". Mangueras neumáticas a las etapas de filtrado y racores en bronce.			
Procedimiento: Se verifica que todo el sistema instalado y sus componentes se encuentren correctamente instalados, se puede verificar con ayuda del manual del eqi deja el registro en la lista de chequeo.			
Informe de IQ. Se presenta el informe a quien corresponda en el sistema de la empresa, por ejemplo, a Garantía de la Calidad (QA) o a quien esté designado, s estructura de gestión de calidad, para su revisión y aprobación. Como mínimo, el informe del IQ debe incluir la fecha de inicio del estudio, la fecha de finalización, las observaciones realizadas, los problemas ncc (gestionados bajo el sistema de desviaciones y gestión del riesgos), toda la información recogida, el resumen del informe de desviación, los resultado pruebas, los datos de las muestras (si procede), la ubicación de los datos originales, otra información pertinente para el estudio y la conclusión sobre la de la calificación de la instalación. Y la lista de chequeo diligenciada como se observa a continuación:			

Lista de chequeo:			
Descripción	Requisición /orden	Actual	Desviación
Modelo/serie no	UMA para proveer aire calificado Clase D (ISO8) Marca IP Ambiental	Cumple	No se c (ND)
Especificación	UMA, tipo Split, con una capacidad de cinco (5) toneladas de refrigeración	Cumple	No se c (ND)

Ejemplo de calificación de la instalación: sistema HVAC para área no estéril			
Manual	Se verifica el Manual entregado por el proveedor	Cumple	No se cumple (ND)
Dibujos, diagramas y fotografías, del sistema, áreas, flujos, diferenciales de presión etc.	<p>Este ejemplo corresponde al flujo y diferenciales de presión de un área para ensayos microbiológicos.</p>	Cumple	No se cumple (ND)
Conexión/cableado	A 110V y a 220 V bien identificadas	Cumple	No se cumple (ND)
POE (operación), POE (mantenimiento), POE (calibración) POE de contingencias	Se evidencian los POE para Operación, (En resumen, consiste la operación del equipo en accionar desde el tablero de control del sistema de aire identificado, como el botón pulsador de encendido y apagado). El POE de mantenimiento contiene las actividades y el plan de mantenimiento preventivo. En el POE de calibración se encuentra el plan de gestión metrología, en el sitio están los certificados de calibración. El POE de contingencia debe considerar los pasos que debe realizar la empresa cuando sucede alguna situación o evento inesperado y se describen en un plan de contingencia	Se encuentran adjuntos los procedimientos mencionados.	No se cumple (ND)
Control de entrada/salida	La UMA está ubicada en un lugar con acceso restringido al personal.	Cumple	No se cumple (ND)
Entorno /medio ambiente	El entorno es limpio y la entrada del aire exterior está protegida con mallas para evitar insectos hojas etc.	Cumple	No se cumple (ND)
Equipos e instrumentos de prueba	Magnahelic, se encuentran calibrados Termohigrómetros calibrados	Cumple	No se cumple (ND)
Servicios públicos y otros servicios	Son provistos por el municipio	Cumple	No se cumple (ND)
Informe de desviación: No se encontraron desviaciones o evidencia de la gestión y cierre de las desviaciones detectadas.			
Concepto de calificación:			
Verificada e inspeccionada la instalación de la UMA, ésta se encuentra instalada en forma estable sobre una losa de concreto, con capacidad de res mayor a 5 toneladas, certificada por el instalador. Los filtros, Magnehelic y planos del diseño aprobado corresponden a lo solicitado, La instalación y el entorno cumplen con los requisitos exigidos por BPM para este caso. El gabinete con banco de filtros de 30-35% de eficiencia, 60-65% de eficiencia y 90-95% de eficiencia y filtros HEPA terminales, están bien const instalados en forma correcta.			
<b>Conclusiones del IQ:</b>			
Se aprueba la calificación de instalación de la UMA y se continúa con la siguiente etapa.			
Informe escrito por: (Nombre y firma).		Fecha:	
Aprobado por: (Nombre y firma).	Garantía de Calidad	Fecha:	

Fuente: elaboración GTM. Basado en: Anexo 4 del Informe 40 de la OMS

**Anexo 3. Registro de calificación de operación (OQ) sistema HVAC**

Esta calificación es un ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

POE Título y nombre	Localización del archivo	QA/QC aprobación (nombre y apellido)	Fecha
Ejemplo de calificación de operación HVAC-OQ- Sistema HVAC			
Título:	calificación de la instalación: sistema HVAC para área no estéril		
Protocolo de validación:	calificación de instalación sistema HVAC código # 2		
Nombre y dirección del sitio:	Área de líquidos no estériles.		
Protocolo escrito por: (Nombre completo y firma)		Fecha:	
Protocolo aprobado por: (Nombre completo y firma)		Fecha:	
Objetivo:	Determinar que el sistema/equipo opera de acuerdo con las especificaciones, según lo esperado.		



ASS-AYC-IN35-INSTRUCTIVO PARA LA VALIDACIÓN DE LOS SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO

Código  
Versión  
Tipo  
Implementación  
Alcance  
Nivel de confidencialidad

POE Título y nombre	Localización del archivo	QA/QC aprobación (nombre y apellido)	Fecha
<p><b>Alcance:</b> Evidenciar en forma documental que las instalaciones y el sistema HVAC funciona conforme a las especificaciones y a los rangos de trabajo definidos por el usuario cuando se ensaya en las condiciones de prueba.</p>			
<p><b>Responsabilidad:</b> La persona responsable de operar el sistema/equipo realizará la calificación y registrará la información. El supervisor supervisará el estudio, verificará la finalización de los registros, redactará el informe de desviación y el informe de calificación operacional (OQ).QA revisará y aprobará el protocolo operacional OQ y el informe OQ.</p>			
<p>Documentos para verificar</p>			
<p>Ejemplos</p>			
Procedimiento de arranque y funcionamiento		Código: POE INO # 62	
Procedimiento de mantenimiento preventivo		Código: POE INO # 63	
Procedimiento de mantenimiento preventivo		Código: POE INO # 64	
Procedimiento de limpieza		Código: POE INO # 65	
<p>Procedimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizar el registro de la documentación propia de la calificación revisada.</li> <li>El listado de procedimientos y manuales</li> <li>Ensayos realizados.</li> <li>Comprobar y registrar el estado operativo de los puntos de control y alarmas.</li> <li>Comprobar y registrar las salidas.</li> <li>Medir y registrar los resultados del desafío específico al sistema en la situación normal y en el peor de los casos cuando proceda.</li> </ul>			
<p>Algunos ejemplos</p>			
<p>OQ: Descripción de equipos e instrumentos utilizados</p>			
Medidor de partículas: Multímetro	Descripción	Fecha	
Marca	AirDatamultimeter		
Modelo	ADM 870 C		
Velocidad: Unidad/Resolución/Rango	fpm*/0,001 fpm/50 a 8000 fpm,		
Presión diferencial: Unidad/ Resolución/Rango	wc**/0,0001 a 60 en wcfpm		
Temperatura: Unidad/ Resolución/Rango	°C /0,1°C/ -55°C a 121°C		
Flujo o caudal: Unidad/ Resolución/Rango	cfm***/1cfm/25cfm a 2500 cfm		
Presión absoluta:	In Hg/0,1 in Hg/4 in Hg a 40 in Hg		
Memoria	200 lecturas		
Trazabilidad a:	NIST		
Certificado de Calibración	Vigente ( se adjunta)		
Contador de partículas no viables	Es un contador portátil, con pantalla de alta resolución, permite la verificación de ambientes controlados, ayuda a detectar problemas relacionados con la contaminación de partículas.		
Marca	BeckmanCoulter		
Modelo	MetOne HHPC6		
Flujo o caudal:	2,83 litros /minuto		
Unidad de medida:	Partículas de (0,3; 0,5; 1; 2; y 5 )mm/m3		
Registro	Automático		
Accesorios	Muestreador Isocinético		
Trazabilidad a:	NIST		
Certificado de Calibración	Se adjunta		
Marca	ATI		
Modelo	2H		
Flujo o caudal:	Detecta partículas desde 0,1mm		
Unidad de lectura	%		
Caudal de la bomba	28 ,3 l/min		
Trazabilidad a:	NIST		
Certificado de Calibración	Se adjunta		
<p>*fpm: pies/minuto **wc: columna de agua ***cfm: pie cúbico por minuto</p>			
<p>OQ: Lista de chequeo de documentos y manuales disponibles</p>			
Procedimiento para la toma de presiones, temperatura y Humedad Relativa %, en las áreas:	Biblioteca # 1		
Procedimiento para la limpieza y recuperación del área	Bitácora # 1		
Manual de los equipos instalados y POES de mantenimiento	Bitácora # 2		
<p>OQ: Lista de chequeo para verificar capacitación y entrenamiento</p>			



ASS-AYC-IN35-INSTRUCTIVO PARA LA VALIDACIÓN DE LOS SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO

Código  
Versión  
Tipo  
Implementación  
Alcance  
Nivel de confidencialidad

POE Título y nombre	Localización del archivo	QA/QC aprobación (nombre y apellido)	Fecha
Capacitación en POS #	Nombre de la persona asistente al curso		Fecha
Procedimiento para la limpieza y recuperación del área PPA 001	Analista de proceso AMP		
Protocolos de calificación	Analista de proceso AMP		

**OQ. Resultados de puntos de control y alarmas**

Diferencial entre (inH2O)	Diferencial de presión (inH2O)				Sentido del flujo	Muestreo total	Análisis estadístico Intervalo 95%				
	1	2	3	4			S	*LMD 95%	x	inf (-)	sup (+)
Cuarto 1 a Pasillo	0,02	0,02	0,02	0,02	Positivo	4	0,00	0,00	0,02	0,02	0,02
Cuarto 2 - Pasillo	0,02	0,02	0,02	0,02	Positivo	4	0,00	0,00	0,02	0,02	0,02
Cuarto 3 - Pasillo	0,02	0,02	0,02	0,02	Positivo	4	0,00	0,00	0,02	0,02	0,02
Cuarto 4 - Esclusa	0,03	0,03	0,03	0,03	Positivo	4	0,00	0,00	0,03	0,03	0,03
Esclusa Mx Pasillo	0,03	0,03	0,03	0,03	Positivo	4	0,00	0,00	0,00	0,03	0,03
Esclusa personal Pasillo	0,02	0,02	0,02	0,02	Positivo	4	0,00	0,00	0,02	0,02	0,02
Esclusa material Acceso principal	0,02	0,02	0,02	0,02	Positivo	4	0,00	0,00	0,02	0,02	0,02

Los diferenciales de presión registrados durante la calificación prueban que están dentro del requerimiento, preestablecido. Por lo anterior se cumple con el criterio direccionalidad del flujo de aire

**OQ. Renovaciones por hora**

Identificación del área	Volumen (m3)	Especificación requerida para recambios/h, WHO Annex 5. Informe 45(7)	Cambios/hora medidos
Cuarto 1	9,75	Entre 6 y 20	12,87
Cuarto 2	6,05	Entre 6 y 20	15,05
Cuarto 3	5,88	Entre 6 y 20	12,44
Cuarto 4	8,34	Entre 6 y 20	12,67

Las renovaciones del aire en las áreas se encuentran dentro de los rangos especificados por la norma y los requerimientos internos.

**OQ. Determinación de la integridad de los filtros HEPA**

Identificación del filtro	No. Medición	Medida del Fotómetro		% de obturación	Cumple
		Lectura mínima encontrada %	Lectura máxima encontrada %		
Filtro HEPA Cuarto 4 (Mx) 22 in x 22 in	1	0,0024	0,0030	0,00	SI
	2	0,0014	0,0023	0,00	SI
	3	0,0028	0,0029	0,00	SI
	4	0,0001	0,0026	0,00	SI
	5	0,0024	0,0030	0,00	SI

Las muestras para este ensayo se tomaron en condiciones normales de operación. Durante el proceso no se observaron desviaciones, ni obturaciones. Estos resultados de operación, se pueden usar en la calificación del desempeño, ya que no hubo desviaciones ni ajustes en la instalación.

**Conclusiones del Informe de calificación operacional:**

- Las renovaciones del aire en las áreas se encuentran dentro de los rangos especificados por la norma y los requerimientos internos.
- El conteo de partículas viables y no viables cumple con la clasificación requerida según el diseño propuesto.
- La direccionalidad de los flujos de aire está dentro de las concepciones o lo preestablecido en el diseño del sistema de ventilación.
- La prueba de integridad de los filtros HEPA muestra resultados que garantiza la confiabilidad de la integridad del filtro terminal

Por estas razones el sistema cumple con la calificación operacional.

Aprobado por:	QA (Nombre completo y firma).	Fecha:
---------------	-------------------------------	--------

Anexo 4. Calificación de desempeño (PQ) del Sistema HVAC

Esta calificación es un ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

Ejemplo de calificación de desempeño PQ. Sistema HVAC diligenciada	
Título:	Calificación de desempeño sistema HVAC para área no estéril
Protocolo de validación:	Calificación de desempeño sistema HVAC código # 2
Nombre y dirección del sitio:	Área de líquidos no estériles.
Protocolo escrito por: (Nombre completo y firma)	Fecha:
Protocolo aprobado por: (Nombre completo y firma)	Fecha:

**Ejemplo de calificación de desempeño PQ. Sistema HVAC diligenciada**

**Objetivo**  
Determinar que los sistemas/equipos funcionan según lo previsto, y los resultados obtenidos tienen reproducibilidad. Los resultados deberán demostrar que el sistema cumple de forma coherente las especificaciones predeterminadas en condiciones normales.

**Alcance**  
Realizar la calificación del desempeño, en reposo y después de finalizada y aprobada la calificación de Instalación (IQ) y Operación (OQ) evaluar la calificación del desempeño con las pruebas definidas para el QP.

**Responsabilidad**  
La persona responsable de operar el sistema o equipo realizará la calificación y registrará la información. El supervisor, verificará la finalización de los r y escribirá el Informe de Desviación y el Informe de calificación de Desempeño (PQ). Garantía de calidad (QA) revisará y aprobará el Protocolo e Informe de calificación de Desempeño.

**Materiales, Equipos, Documentos**  
Se anexa copias de los POEs normales de operación del equipo, diagrama de la conformación de equipo, y componentes importantes, registro de gráficos, diagramas de materiales y equipos necesarios, cuando aplique catálogos de equipos

**Procedimiento:**

- Ejecutar el procedimiento de acuerdo con las normas ISO 14644-1 y 14644-3 (1,6), tres veces para cada parámetro programado.
- Registrar todos los datos requeridos y cualquier desviación del procedimiento.
- Verificar y registrar que exista el programa de mantenimiento y la frecuencia de los mismos.
- Verificar el programa de calibración para los equipos de medición: revisión documental
- Especificaciones y criterios de aceptación predeterminados.
- Procedimiento para calificación de desempeño.

**PQ. Conteo de partículas en el área no viables. En reposo**

Identificación del área	Nombre del área	Partículas viables no viables 0,5 mm/ m3	Partículas viables no viables 1,0 mm/ m3	Requerimiento Partículas no viables ≥0,5 mm/m3	Requerimiento partículas no viables ≥1,0 mm/m3	Partículas viables no viables Clasificación ISO 14644 1 :2015	Cumple
1	Cuarto 1	9.554	9.415	3.520.000	832.000	ISO 8	SI
2	Cuarto 2	18.374	5.830	3.520.000	832.000	ISO 8	SI
3	Cuarto 3	78.092	19.081	3.520.000	832.000	ISO 8	SI
4	Cuarto 4	10.954	3.719	3.520.000	832.000	ISO 8	SI
5	Cuarto 5 Esclusa medicamento	92.338	20.975	352.000	83.200	ISO 7	SI

Además de los resultados se determina estadísticamente, calculando la confiabilidad (1-alfa) del conteo registrado durante la calificación, mediante la siguiente fórmula:

$$\pm Z \frac{s}{\bar{y}f}$$

Alfa: Grado de confianza del intervalo deseado (90, 95 o 99%)  
z: Área bajo la curva de distribución normal que deja alfa/2  
s: Desviación estándar de la muestra  
n: Tamaño de la muestra  
 $\bar{y}f$ : Promedio de la muestra

**PQ. Integridad del filtro HEPA. En reposo**

Identificación del filtro	No. medición	Medida del Fotómetro		% de obturación	Cumple
		Lectura encontrada %	Lectura máxima encontrada %		
Filtro HEPA Esclusa (Mx) 12 in x 12 in	1	0,004	0,0018	0,00	SI
	2	0,0010	0,0026	0,00	SI
	3	0,0002	0,0013	0,00	SI
	4	0,0015	0,0027	0,00	SI
	5	0,0001	0,0017	0,00	SI

Los resultados indican que no hay fugas, por lo tanto, cumple con la prueba para integridad de filtros.

**PQ. Renovación de aire para cuartos críticos**

Identificación del área	Volumen (m3)	Caudal m3/h	Especificación requerida para recambios/h. WHO. Informe 45. Anexo 5(7).	Cambios/hora medidos	Cumple
Cuarto 1	9,75	378,97	Entre 6 y 20	12,87	Si
Cuarto 2	6,05	212	Entre 6 y 20	15,05	Si
Cuarto 3	5,88	172	Entre 6 y 20	12,44	Si
Cuarto 4	8,34	1398,41	Entre 6 y 20	12,67	Si

No se observó ninguna desviación, los resultados estuvieron dentro de los rangos estipulados.

**Reporte de calificación de desempeño (PQ)**  
Los resultados obtenidos en las pruebas de evaluación de desempeño (por ejemplo: tiempos de recuperación, monitoreo de temperatura y humedad)

<b>Ejemplo de calificación de desempeño PQ. Sistema HVAC diligenciada</b>		
conteo de partículas viables, conteo de partículas no viables, integridad de filtros HEPA, etc.) indican que: el sistema HVAC funciona dentro de los par diseñados y que cumple con las especificaciones requeridas. Se anexan los datos primarios obtenidos.		
<b>Conclusión:</b> Los resultados obtenidos durante la calificación del desempeño, indican que el sistema HVAC cumple con los requerimientos para cada uno de los establecidos para proporcionar aire limpio para los procesos que se realizarán en las áreas evaluadas, por tanto, se aprueba la calificación de desempe puede utilizar el sistema HVAC para la fabricación de productos farmacéuticos no estériles.		
Realizado por:	(Nombre completo y firma)	Fecha:
Verificado por:	(Nombre completo y firma).	Fecha:
Aprobado por:	QA (Nombre completo y firma)	Fecha:

Fuente: Elaboración GTM. basado. Anexo 4. Informe 40 (OMS): p.167 a 173

III CAPÍTULO 3

3. VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AIRE COMPRIMIDO Y NITRÓGENO

3.1 Aire Comprimido

El aire comprimido utilizado en la fabricación de productos farmacéuticos, no puede ser una fuente de contaminación cruzada, ni microbiana ni de partículas. Es entonces neces del sistema de aire comprimido, conocer las condiciones de diseño para plantear las pruebas y requisitos que éste debe cumplir con respecto al ambiente de fabricación, si e estéril o no estéril.

Su alcance aplica para todas las instalaciones de aire comprimido utilizado en la industria farmacéutica y que esté en contacto con el producto o con el ambiente de fabri producto.

En la validación es importante tener en cuenta las condiciones de clasificación del aire comprimido en función de partículas viables y no viables, agua y aceite, según la n métodos de ensayo de las diferentes pruebas necesarias para determinar que la calidad del sistema de aire comprimido es adecuada.

3.1.1 Consideraciones para la calificación y validación del sistema

3.1.1.1 Identificación de contaminantes del aire comprimido.

Para este sistema, los contaminantes considerados críticos son, microbiológico y gaseoso (CO, CO2,SO2, hidrocarburos, entre otros); al respecto se recomienda consultar las partículas no viables (10), la norma ISO 8573-7:2003 sobre contaminantes microbiológicos (11), la clasificación del aire según la norma ISO 8573-1:2010(12), y la norma ISO : agua líquida en aire comprimido(13). Estos referentes permitirán orientar y definir los parámetros a incluir en la validación del aire comprimido, tanto para los filtros como pa forman parte del sistema de aire comprimido.

Para entender mejor el concepto de los contaminantes de interés en la validación y desarrollar el ejemplo, se presentan los parámetros sobre partículas no viables (ISO 8573- tabla 7, así como dos ejemplos de la clasificación del aire basada en este criterio:

- Ejemplo 1 (ver Tabla 8)

Corresponde al proceso de fabricación: se requiere que el aire comprimido cumpla los parámetros exigidos para la clase [4: 1: 2:], ISO 8573-1(12), según la identificación de los

- Ejemplo 2 (ver Tabla 9)

Corresponde al proceso de fabricación: se requiere que el aire comprimido cumpla los parámetros exigidos para la clase [1: 2: 1:], ISO 8573-1:2010(12) según la identificación 3.1.

Tabla 7. Parámetros de calidad del aire comprimido considerando partículas no viables según ISO 8573-1:2010.

Clase ISO8573-1:2010	Partículas				Agua			Aceite
	Por tamaño de partículas número máximo por m <sup>3</sup>				Por masa	Punto de rocío a presión de vapor	Líquido	Líquido, aerosol
	0,1µm a 0,5µm	0,5µm a 1,0µm	1,0µm a 5,0µm	mg/m <sup>3</sup>	°C	°F	g/m <sup>3</sup>	mg/m <sup>3</sup>
0	Según lo especificado por el usuario o proveedor del equipo y es más estricta que la clase 1							
1	≤20.000	≤ 400	≤ 10	--	≤ -70	≤ -94	--	≤ 0,01
2	≤400.000	≤ 6.000	≤ 100	--	≤ -40	≤ -40	--	≤ 0,1
3	No especificado	≤ 90.000	≤ 1.000	--	≤ -20	≤ -4	--	≤ 1
4	No especificado	No especificado	≤ 10.000	--	≤ +3	≤ +37	--	≤ 5
5	No especificado	No especificado	≤ 100.000	--	≤ +7	≤ +45	--	--
6	No especificado	No especificado	No especificado	0≤5	≤ +10	≤ +50	--	--
7	No especificado	No especificado	No especificado	0≤10	--	--	≤0,5	--
8	No especificado	No especificado	No especificado	--	--	--	≤5	--
9	No especificado	No especificado	No especificado	--	--	--	≤10	--
X	No especificado	No especificado	No especificado	--	--	--	>10	>5,0
Contaminantes microbiológicos					Contaminantes gaseosos			
Las partículas viables se determinarán de acuerdo la norma ISO 8573-7(11)					La norma ISO 8573-6(9) menciona CO, CO2, SO2, NO hidrocarburos de C1 a C5. Se determinarán estos con conforme al proceso de obtención del aire, y según el estado vali			

Para la determinación de impurezas pueden ser utilizados tubos colorimétricos, en tal caso es necesario calcular el factor de corrección de la lectura obtenido de estos, conform de los mismos FC= Presión atmosférica a nivel del mar / Presión atmosférica del lugar donde es realizada la medición, la cual suele ser expresada en hectopascales. Lue impurezas: Lectura x FC.

Tabla 8. Ejemplo 1. Clasificación de aire por contaminantes según ISO 8573-1 (Clase [4: 1: 2:].

Clase [4: 1: 2:]			
Clase	Partículas	Agua	Aceite

Clase [4: 1: 2:]							
	Por tamaño de partículas número máximo por m3			Por masa	Punto de rocío a presión de vapor	Líquido	Líquido, aerosol y vapor
	0,1µm a 0,5µm	0,5µm a 1,0µm	1,0µm a 5,0µm	mg/m3	°C	g/m3	mg/m3
4	No especificado	No especificado	≤ 10.000	--			
1					≤ -70	--	
2							≤ 0,1

Pruebas microbiológicas:

- Recuento de mesoaerobios.
- Recuento de mohos y levaduras.
- Ausencia de patógenos

Criterio de decisión:  
debe cumplir los requisitos de ambiente clase D del informe 45 de OMS; o clase ISO 8 de la norma ISO 14644-1

Interpretación [4: 1: 2:]  
Clase 4 para partículas  
En cada metro cúbico de aire comprimido se permite un máximo de partículas no viables ≤10.000. Partículas sólidas entre 1µm-5 µm.  
Clase 1 para agua  
Punto de rocío (agua contenida en el aire comprimido): ≤ -70 °C  
Clase 2 para aceite  
Aceite contenido en el aire comprimido: ≤ 0,1 mg/m<sup>3</sup>

Tabla 9. Ejemplo 2. Clasificación de aire por contaminantes según ISO 8573-1 (Clase [1: 2: 1:]).

Clase [1: 2: 1:]							
Clase	Partículas			Agua		Aceite	
	Por tamaño de partículas número máximo por m3			Por masa	Punto de rocío a presión de vapor	Líquido	Líquido, aerosol y vapor
	0,1µm a 0,5µm	0,5µm a 1,0µm	1,0µm a 5,0µm	mg/m3	°C °F	g/m3	mg/m3
1	≤ 20.00	≤ 400	≤ 10	--			
2					≤ -40	--	
1							≤0,01

Interpretación [1: 2: 1:]  
Clase 1  
Partículas En cada metro cúbico de aire comprimido se permite un máximo de partículas no viables ≤20.000 (tamaño 0,1-0,5 micras) + ≤400 partículas (0,5-1 micras) + ≤10 partículas (tamaño 1-5 micras).  
Clase 2  
Agua. La contenida en el aire comprimido. Se requiere un punto de rocío a presión (PDP) de ≤ -40 °C como máximo y no se permite agua líquida por metro cúbico de aire comprimido.  
Clase 1  
Aceite. Contenido en el aire comprimido La cantidad de aceite debe ser ≤0,01 mg de aceite en cada metro cúbico de aire comprimido. Este es el nivel máximo de aceite líquido, aerosoles de aceite y vapores de aceite.

Pruebas microbiológicas:

- Recuento de mesoaerobios.
- Recuento de mohos y levaduras.
- Ausencia de patógenos

Criterio de decisión:  
Debe cumplir los requisitos de ambiente clase B del informe 45 de OMS. Anexo 5(7); o clase ISO 6 de la norma ISO 14644-1(6).

## 3.1.1.2 Parámetros y procedimientos de ensayo

En la calificación y validación, para el sistema de aire comprimido se deben determinar los parámetros críticos como:

- Material particulado
- Contenido de agua
- Contenido de aceite
- Recuentos microbianos.
- Gases contaminantes que, de acuerdo con el uso y la obtención del aire comprimido, se determina la criticidad de este parámetro.

Cualquier parámetro que pueda afectar la calidad del producto farmacéutico debe considerarse e incluirse en la calificación.

En la tabla 10, se presenta un ejemplo orientativo de estos parámetros en algunos componentes del sistema, así como las pruebas ISO requeridas.

Tabla 10. Consideraciones relativas a los parámetros y procedimientos de ensayo para filtros y componentes contaminantes.

Componentes	Partículas			Agua			Aceite			Pruebas ISO están
	Oxido moho	Suciedad y partículas atmosféricas	Micro-organismos	Líquido	Aerosol	Vapor	Líquido	Aerosol	Vapor	
Filtros coalescentes	X	X			X			X		ISO 8573-2:2018, ISO 8573-4:2019, ISO 1:2007(10,14,15)
Filtros de adsorción									X	ISO 8573-5:2007, ISO 8573-6:2003, ISO 2:2007(9,16,17)
Filtros de eliminación de polvo	X									ISO 8573-4:2019, ISO 8573-6:2003, ISO 8:2004, ISO 3:2009(9,14,18,19)
Filtros estériles microbiológicos			X							ISO 8573-9:2004, ISO 12500-4:2009(20,22)
Separadores de agua				X			X			ISO 8573-1:2010, ISO 7183:2007(12,22)
Secadores de adsorción						X				
Secadores frigoríficos						X				
Secadores duales de adsorción refrigerantes						X				

### 3.1.2 Validación del sistema de aire comprimido.

En concordancia con lo descrito en el capítulo 1, la validación del sistema de aire comprimido se realiza una vez se haya finalizado la calificación DQ, IQ, OQ y PQ, correspondiente concurrente con el proceso de fabricación, siempre que se haya finalizado PQ.

Este aparte de validación busca demostrar en forma documentada que el sistema funciona tal como fue diseñado e instalado, de manera que en su operación produce los resultados especificados, considerando el Plan Maestro de Validación de los SAC (Capítulo 1).

Los resultados de la ejecución del protocolo de validación DQ, IQ, OQ y PQ se consignan en los anexos 5, 6, 7 y 8.

### ANEXOS DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AIRE COMPRIMIDO.

Anexo 5. Registro de la calificación de diseño (DQ) del sistema de aire comprimido.

Esta calificación es un ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

Ejemplo de calificación del diseño DQ del sistema para aire comprimido.	
Protocolo de validación:	Código # 4
Calificación de Diseño sistema aire comprimido	
Nombre y dirección del sitio:	Área de sólidos no estériles.
Área:	Fecha:
Protocolo escrito por: (nombre completo y firma)	Fecha:
Protocolo aprobado por: (nombre completo y firma)	Fecha:
Objetivo: Garantizar que el diseño realizado se ajusta a las especificaciones y requerimientos de BPM y es adecuado a los requerimientos del usuario, p comprimido.	
Verificación de la documentación del diseño: Se verificó la documentación correspondiente a la descripción del equipo, el uso y el cumplimiento con los requisitos solicitados por el usuario.	
Revisar el Sistema/equipo, a calificar: Se verificó Planos del equipo, y componentes principales como el tanque pulmón si aplica, los filtros y si existe la verificación SAT o FAT se puede hacer referencia a la misma.	
Especificaciones de diseño Clase 1:2:1: El sistema debe proporcionar un ambiente con aire limpio y que cumpla los requisitos de Clase 2:1:2:, en cuanto a partículas, agua, aceite y la contaminación microbiológica.	
Documentos evaluados:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Especificaciones funcionales, la adecuación a los requerimientos BPM</li> <li>Especificaciones técnicas de los equipos y componentes del sistema, por ejemplo, el compresor genera aire comprimido a 7 bar y tiene una capacidad de 20 metros cúbicos por hora</li> <li>Planos detallados</li> <li>Verificación de la ficha técnica de los filtros instalados</li> <li>Manual de operación y otros documentos que apliquen como certificados de calibración de instrumentos utilizados.</li> </ul>	
Reporte de calificación de diseño: Se hace un resumen del funcionamiento del equipo, del sistema instalado, sus componentes, materiales de tubería, válvulas etc., filtros y clase de los mismos, se hace referencia a los protocolos utilizados y a los ensayos de prueba	
Resultado y Conclusión: Se hace un resumen de la actividad del diseño y se concluye si el diseño cumple con los requerimientos del usuario, se da la aprobación para seguir a la instalación.	
Registro. Se anexa fotografías, certificados, planos y en general los documentos que se generan en esta etapa.	

Ejemplo de calificación del diseño DQ del sistema para aire comprimido.	
Verificado: (Nombre y firma del encargado de recibir el equipo o en quien se delegue)	Fecha:
Aprobado: (Nombre y firma del encargado de Garantía de Calidad).	Fecha:

Anexo 6. Registro de calificación de instalación (IQ) del sistema de aire comprimido  
 Esta calificación es un ejemplo: los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

Ejemplo de calificación de la instalación: sistema de aire comprimido para área no estéril	
Protocolo de validación: Calificación de instalación sistema de aire comprimido	código # 4
Nombre y dirección del sitio: Área:	Área de sólidos no estériles
Protocolo escrito por: (nombre completo y firma) D.J.P	Fecha:
Protocolo aprobado por: (nombre completo y firma) NS	Fecha:
Objetivo: Garantizar que los aspectos claves del sistema instalado se ajusta a las especificaciones de compra y a los requerimientos del usuario y e documentada que sistema/equipo, cumple con los requerimientos de instalación.	
Equipo: Aire comprimido # 78	
Alcance: Aplicar el protocolo IQ a los equipos y componentes de sistema de aire comprimido.	
Responsabilidad: La persona encargada de validaciones es la responsable de la aplicación del protocolo de IQ y la persona encargada de Garantía de la calidad es resp por la revisión y aprobación del protocolo IQ.	
Descripción del sistema/equipo que se está instalando: El equipo instalado cuenta con un compresor marca código XXX, un secador código XX1, un tanque pulmón código XX1, filtros y pre filtros etc.	
Procedimiento: Se verifica que todo el sistema instalado y sus componentes se encuentren correctamente instalados, se puede verificar con ayuda del manual del eq deja el registro en la lista de chequeo.	
Componentes principales del sistema de aire comprimido	

Modelo de lista de chequeo IQ		
Equipo instrumento. Ambiente	Actividad	Cumple
Compresor: Tipo de compresor Control de arranque Control de parada Manómetro	Compresores recíprocos libre de aceite. Con anillos de politetrafluoroetileno (PTFE) auto lubricados. Verificar el Manual Técnico	Si
Tanque pulmón	El "tanque pulmón", se utiliza para almacenar aire comprimido, para ayudar a compensar variaciones de presión en sistemas neumáticos.	
Enfriador de aire y separador de humedad	Integrado al compresor. Verificar el Manual Técnico	Si
Secador. Rango del punto de rocío especificado	Secadores regenerativos con sílica gel desecante.	si
Sistema eléctrico	Revisar el control y los botones de alarma, encendido y apagado	Si. Los controles funcionan según lo especificado.
Entorno de la instalación	Revisar y evaluar el entorno de la instalación, debe ser ambiente limpio	Si. El compresor está ubicado en un cuarto con lisas, de fácil limpieza, y con mallas para impedir la de insectos.
Filtros y prefiltros	Verificar y revisar os diferentes tipos de filtro: coalescentes, de partículas y terminales	Si. Tiene una serie de filtros para partículas, coale para aerosoles y filtro terminal en cada punto de us µm.
Concepto de calificación: verificada e inspeccionada la instalación del sistema de aire comprimido, se encuentra instalado en forma estable, con soporte que evita la vibración. Lc las tuberías y los puntos de uso se observan en buenas condiciones, sin grietas, sin suciedad.		
Conclusiones del IQ: Se aprueba la calificación de instalación del sistema de aire comprimido. Cumple con los requisitos especificados, se puede continuar con la siguiente et		
Informe escrito por: (Nombre completo y firma)	Fecha:	
Aprobado: (Nombre completo y firma del encargado de Garantía de Calidad o en quien se delegue)	Fecha:	

Anexo 7. Registro de calificación de operación (OQ) del sistema de aire comprimido.  
 Esta calificación es un ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

Ejemplo de Calificación de Operación -OQ- Sistema de aire comprimido	
Protocolo de validación: Calificación de Operación sistema de aire comprimido.	Código # 4
Nombre y dirección del sitio:	Área de sólidos no estériles
Protocolo escrito por: (nombre completo y firma)	Fecha:
Protocolo aprobado por: (nombre completo y firma)	Fecha:
Objetivo: Verificar el correcto funcionamiento de la instalación de aire comprimido y sus componentes	
Alcance: Evidenciar que el funcionamiento del equipo de aire comprimido opera conforme a las especificaciones y a los rangos de trabajo definidos por el usuario trabaja en las condiciones normales de trabajo.	
Responsabilidad: La persona responsable de operar el sistema/equipo realizará la calificación y registrará la información, supervisará el estudio, verificará la finalización de registros, redactará el informe de desviación y el informe de calificación operacional (OQ). QA revisará y aprobará el protocolo operacional OQ y el informe	
Documentos para verificar	
Ejemplo:	
Procedimiento de arranque y funcionamiento:	Código:XXX4
Procedimiento de mantenimiento preventivo:	Código: XXX5
Procedimiento de mantenimiento preventivo:	Código: XXX6
Procedimiento de limpieza:	Código: XXX7
Procedimiento:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Realizar el registro de la documentación propia de la calificación revisada, el listado de procedimientos, manuales, componentes.</li> <li>Los resultados de los ensayos realizados cuando aplique</li> <li>Comprobar y registrar el estado operativo de los puntos de control y alarmas.</li> <li>Comprobar y registrar las salidas.</li> <li>Realizar la operación de funcionamiento en condiciones de operación normal, cuando se utiliza en operación baja y cuando se utiliza en el peor su máxima capacidad.</li> <li>Medir y registrar los resultados y concluir de acuerdo con los datos obtenidos.</li> </ul>	
Lista de chequeo. OQ aire comprimido	
Verificaciones para OQ;	Resultado
El sistema de control	Se encuentra en buen estado y funciona normalmente,
El compresor	El equipo prende y apaga sin dificultad, genera aire comprimido, en forma de se observa contaminantes, como agua, aceite o suciedad.
El sistema de humidificación y secado	Opera bien, las muestras tomadas para ensayo no muestran valores por fue especificación determinada en cada caso.
Los filtros	Los filtros observados se encuentran bien. Los controles marcan presiones constantes, sin fluctuaciones importantes. No se observan fugas.
La operación de los instrumentos de medición	Se observa que marcan los valores dentro de la operación, se encuentre calibración vigente.
Pruebas de arranque y paro	Se anexa los registros con los resultados obtenidos como datos crudos.
Reporte de calificación OQ	Después de verificar el funcionamiento del equipo se concluye que la calificación de operación está aprobada u se pasa a la fase siguiente operación de desempeño
Concepto de calificación: Después de verificar el funcionamiento del equipo se concluye que la calificación de operación está aprobada y se pasa a la fase siguiente operación de desempeño.	
Conclusión del OQ: Se aprueba la calificación de operación del sistema de aire comprimido, se puede continuar con la siguiente etapa.	
Informe escrito por:(Nombre completo y firma)	Fecha:
<b>Aprobado:</b> (Nombre completo y firma del encargado de Garantía de Calidad o en quien se delegue)	Fecha:

Anexo 8. Calificación de desempeño (PQ) del sistema de aire comprimido.

Esta calificación es un ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

Ejemplo de calificación de desempeño sistema de aire comprimido	
Protocolo de validación: calificación de desempeño aire comprimido	Código # 4
Nombre y dirección del sitio:	Área de sólidos no estériles
Protocolo escrito por: (nombre completo y firma)	Fecha:
Protocolo escrito por: (nombre completo y firma)	Fecha:
Objetivo: Definir el muestreo, las pruebas y verificaciones necesarias para validar el sistema de aire comprimido, correspondiente al desempeño del eq	

**Ejemplo de calificación de desempeño sistema de aire comprimido**

tratamiento instalado en el laboratorio, el análisis de datos deberá demostrar que el sistema cumple de forma coherente las especificaciones predeter en condiciones normales de funcionamiento.

**Alcance:**  
Realizar la calificación del desempeño, una vez finalizada y aprobada la calificación de Instalación (IQ) y Operación (OQ).  
La calificación del desempeño se determinará con en cumplimiento de las especificaciones para el aire comprimido tipo 1:2:1: referido a partículas no humedad, aceite, y partículas viables

**Responsabilidad:**  
La persona responsable de operar el sistema o equipo realizará la calificación y registrará la información. El supervisor, verificará la finalización de los r y escribirá el Informe de Desviación y el Informe de calificación de Desempeño (PQ). Garantía de calidad (QA) revisará y aprobará el Protocolo e Inf calificación de Desempeño.

**Materiales, Equipos, Documentos:**  
Se anexa copias de los POEs normales de operación del equipo, diagrama de la conformación de equipo, y componentes importantes, registro d gráficos, diagramas de materiales y equipos necesarios, cuando aplique catálogos de equipos. Los ensayos seguirán los procedimientos descritos en norma ISO 8573 -1, ISO 8573 -2, ISO 8573 -3, ISO 8573 -7 y cuando corresponde adjuntar la validación de los métodos analíticos.

**Documentos para verificar:**

- Los procedimientos específicos para las pruebas, que se utilizan y se encuentran en la INTERNATIONAL. STANDARD. ISO 8573-1: 2010 y las sig ISO 8573-1 a -9
- Verificar y registrar que exista el programa de mantenimiento y que incluya la frecuencia.
- Verificar el programa de calibración para los equipos de medición. revisión documental
- Verificar las especificaciones y criterios de aceptación predeterminados: partículas. agua, aceite y microbiológicos para tipo 1:2:1:

**Explicación del 1:2:1:** Se hace con los datos mostrados en la Tabla 7 de este documento "Pureza de aire comprimido. Parámetros de calidad integrados. Los números se refieren a:  
1: a las partículas sólidas.  
2: al agua contenida en el aire comprimido y  
1: al contenido de aceite en el aire comprimido.

**Procedimiento para calificación de desempeño**

- Ejecutar el procedimiento normal tres veces para cada parámetro programado y durante 5 días consecutivos:
- Ejecutar el procedimiento establecido, según lo descrito en la norma ISO 8573-7
- Registrar todos los datos requeridos y cualquier desviación del procedimiento.
- Tomar las muestras para ensayo al final de cada una de las líneas de distribución.
- Hacer un promedio de los datos obtenidos y presentarlos tabulados. Este resultado debe cumplir con las especificaciones dadas en la tabla 7.
- Anexar los datos crudos registrados.

**Especificaciones para este ejemplo clase 1:2:1:**

Clase	Partículas			Agua		Aceite	
	Por tamaño de partículas número máximo por m <sup>3</sup>			Por masa	Punto de rocío a presión de vapor	Líquido	Líquido, aerosol y vapor
	0,1µm a 0,5µm	0,5µm a 1,0µm	1,0µm a 5,0µm	mg/m <sup>3</sup>	°C	g/m <sup>3</sup>	mg/m <sup>3</sup>
1	≤ 20.000	≤ 400	≤ 10	--		--	≤ 0,01
2				--	≤ -40	--	
1						--	≤ 0,01

**Promedio de resultados PQ**

Prueba N°	Partículas			Agua		Aceite		Partículas viables
	Por tamaño de partículas número máximo por m <sup>3</sup>			Por masa	Punto de rocío a presión de vapor	Líquido	Líquido, aerosol y vapor	Meso-aerobios y r levaduras
	0,1µm a 0,5µm	0,5µm a 1,0µm	1,0µm a 5,0µm	mg/m <sup>3</sup>	°C	g/m <sup>3</sup>	mg/m <sup>3</sup>	*UFC/m <sup>3</sup>
1	20.000	400	10	ND	-35	ND	0,008	20
2	21.000	350	09	ND	-38	ND	0,008	25
3	18.000	300	10	NLD	-40	ND	0,008	20

\* El valor de UFC: La especificación está relacionada con el requisito del área donde están los puntos de uso del aire comprimido.

**Reporte de desviación:**  
No se observó ninguna desviación, los resultados estuvieron dentro de los rangos estipulados

**Reporte de calificación de desempeño (PQ).**  
Los resultados obtenidos en las pruebas de evaluación de desempeño indican que: el sistema de tratamiento de aire comprimido funciona dentro parámetros diseñados y cumple con las especificaciones requeridas. Se anexan los datos primarios obtenidos.

**Conclusión:**  
Los resultados obtenidos durante la calificación del desempeño indican que el sistema de tratamiento de aire comprimido, cumple los requerimient

Ejemplo de calificación de desempeño sistema de aire comprimido		
proporcionar aire comprimido limpio para los procesos donde se utiliza, no es fuente de contaminación para el área limpia y, por tanto, se aprueba la cal de desempeño, y se puede utilizar en la fabricación de productos farmacéuticos no estériles,		
Realizado por:	(Nombre completo y firma)	Fecha:
Verificado por:	(Nombre completo y firma).	Fecha:
Aprobado por:	QA (Nombre completo y firma)	Fecha:

### 3.2 Nitrógeno

El nitrógeno utilizado en la fabricación de productos farmacéuticos, no puede ser una fuente de contaminación cruzada, microbiana ni de partículas. El nitrógeno, producido in situ, tiene usos en:

- Secado de envases, en la eliminación de aire de productos envasados y a granel en las tuberías.
- Transporte de productos.
- Llenado de algunas máquinas de inyectables.
- Cubrimiento (gas de cobertura), para desplazar el oxígeno en el blíster, en recipientes para muestras y/o dispositivos médicos estériles
- Proceso de liofilización

La validación de este sistema busca asegurar que la calidad del mismo sea adecuada y que el nitrógeno pueda ser utilizado durante los procesos de fabricación de productos farmacéuticos. El enfoque de gestión de riesgo para el control y minimización de aquellos que puedan ser críticos.

En el caso de nitrógeno adquirido en cilindros, se debe realizar la verificación del proceso del proveedor, control de calidad del nitrógeno según las especificaciones y calificación

#### 3.2.1 Especificaciones

El nitrógeno debe cumplir con los requisitos de calidad exigidos en la normativa BPM vigente, independiente del uso. Estas especificaciones se encuentran disponibles en la Far 2020 y la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) vigente.

#### 3.2.2 Validación del sistema de generación de nitrógeno.

En caso de que el laboratorio tenga el equipo generador de nitrógeno, se debe hacer la calificación (DQ, IQ, OQ y PQ), antes de iniciar la validación, como se indicó en el capítulo 1. Se debe recibir un proveedor externo y se recibe en cilindros, no aplica una validación como tal, sólo la verificación del proceso con la verificación documental de la calificación del proveedor: evidencia de esta calificación. Además, se debe realizar el control de calidad correspondiente, considerando la validación de los métodos analíticos que se empleen.

La validación y verificación del nitrógeno debe demostrar en forma documentada que el sistema funciona tal como fue diseñado e instalado, de manera que en su operación produzca resultados esperados dentro de las especificaciones determinadas.

Los anexos 9, 10, 11 y 12, contienen orientaciones para el desarrollo de la calificación y validación específicas para el sistema generador de nitrógeno. Se incluyen los procedimientos para la validación y verificación de los resultados obtenidos y la decisión si se aprueba la validación, teniendo como referencia el contenido del capítulo 1.

### ANEXOS DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA GENERADOR NITRÓGENO.

Anexo 9. Registro de la calificación de diseño (DQ) del sistema de nitrógeno.

Esta calificación es un ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

Ejemplo de Calificación del diseño DQ del sistema para nitrógeno generado in situ	
Protocolo de validación:	calificación de Diseño sistema de nitrógeno generado in situ. Código # 5
Nombre y dirección del sitio:	Área de producto no estériles, envasado
Protocolo escrito por: (nombre completo y firma)	Fecha:
Protocolo aprobado por: (nombre completo y firma)	Fecha:
Objetivo: Garantizar que el diseño del equipo generador de nitrógeno se ajusta a las especificaciones y requerimientos de BPM y es adecuado a los requerimientos del usuario.	
Verificación de la documentación del diseño: Se verificó en el manual del equipo, la descripción, el uso y el cumplimiento con los requisitos solicitados por el usuario.	
Revisar el Sistema/equipo, a calificar: Se verificaron los planos del equipo y se comprobó que cumple con lo solicitado	
Especificaciones de diseño: El sistema un generador de nitrógeno del tipo PSA (Absorción por oscilación de presión) debe proporcionar nitrógeno que cumple con las especificaciones de la Farmacopea vigente, en cuanto a pureza, humedad, monóxido de carbono, dióxido de carbono, oxígeno y la condición microbiológica.	
Verificado: Nombre y firma del encargado de recibir el equipo o en quien se delegue)	Fecha:
Aprobado: Nombre y firma del encargado de Garantía de Calidad o en quien se delegue	Fecha:

Anexo 10. Registro calificación de instalación (IQ) del sistema generador de nitrógeno.

Esta calificación es un ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

Ejemplo de calificación de la instalación: sistema para nitrógeno generado in situ	
Protocolo de validación:	calificación de Instalación para el sistema de nitrógeno generado in situ Código # 5
Nombre y dirección del sitio:	Área de producto no estériles, envasado
Protocolo escrito por: (nombre completo y firma)	Fecha:

Ejemplo de calificación de la instalación: sistema para nitrógeno generado in situ		
Protocolo aprobado por: (nombre completo y firma)		Fecha:
Objetivo: Garantizar que los aspectos claves del sistema instalado se ajusta a las especificaciones de compra y a los requerimientos del usuario y e documentada que sistema/equipo, cumple con los requerimientos de instalación.		
Equipo: Generador de nitrógeno# 103		
Alcance: Aplicar el protocolo IQ a los equipos y componentes de sistema de aire comprimido.		
Responsabilidad: La persona encargada de validaciones es la responsable de la aplicación del protocolo de IQ y la persona encargada de Garantía de la calidad es resp por la revisión y aprobación del protocolo IQ.		
Descripción del sistema/equipo instalado: El equipo instalado es un generador de nitrógeno PSA (Absorción por cambio de presión). El principio básico es transformar el suministro de aire com libre de aceite, seco y filtrado en gas nitrógeno. El equipo consta: de dos columnas rellenas con tamiz molecular de carbono como adsorbente, Un grupo de válvulas, filtros de aire, regulador de pres tanque para almacenamiento y balanceo. El tamiz molecular de carbono ubicado en el tanque mantiene las moléculas de oxígeno y vapor de agua en st para producir un gas nitrógeno de 95% a 99,999% de pureza.		
Procedimiento: Se verifica con ayuda del manual del equipo, que todo el sistema y sus componentes se encuentren correctamente instalados. Se deja el registro en la chequeo.		
Componentes principales del sistema generador de nitrógeno		
Modelo de lista de chequeo IQ		
Equipo instrumento. Ambiente	Actividad	Cumple
Compresor:	Compresor de pistón que produce nitrógeno comprimido seco y libre de aceite. Verificar e certificado y vigencia de la calibración.	Si
Tanques rellenos con tamiz molecular	Integrado al compresor, con cambio automático a otra columna cuando se presuriza. Verificar el Manual Técnico	Si
Válvulas de emisión y de escape.	Se encuentran ubicadas en el lugar correspondiente, según el manual técnico.	Si
Tuberías y conexiones internas de acero inoxidable 316.	Se verifica el certificado de las tuberías	Si
Sistema eléctrico	Se revisa las instalaciones el control y los botones de alarma, encendido y apagado	Si. Los controles funcionan según lo especificado.
Entorno de la instalación	Revisar y evaluar el entorno de la instalación, debe ser ambiente limpio	Si. El equipo está ubicado en un cuarto con paredes lisas, limpieza, y con mallas para impedir la entrada de insectos.
Filtros y prefiltros	Verificar y revisar os diferentes tipos de filtro: coalescentes, de partículas y terminales	Si. Tiene una serie de filtros para partículas, coalescent aerosoles y filtro terminal en cada punto de uso de 0,2 µm.
Concepto de calificación: Verificada e inspeccionada la instalación del sistema generador de nitrógeno, éste se encuentra instalado en forma estable, con soporte que evita la vi La distribución y los puntos de uso se observan en buenas condiciones, sin grietas, sin suciedad.		
Conclusiones del IQ: Se aprueba la calificación de instalación del sistema generador de nitrógeno. Cumple con los requisitos especificados, se puede continuar con la siguiente etapa.		
Informe escrito por:(Nombre completo y firma)		Fecha:
Aprobado: (Nombre completo y firma del encargado de Garantía de Calidad o en quien se delegue		Fecha:

Anexo 11. Registro de calificación de operación (OQ), del sistema generador de nitrógeno.  
Esta calificación es un ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

Ejemplo de calificación de Operación-OQ- Sistema generador de nitrógeno in situ	
Protocolo de validación:	calificación de Instalación para el sistema de nitrógeno generado in situ
Nombre y dirección del sitio:	Área de producto no estériles, envasado
Protocolo escrito por: (nombre completo y firma) G.A.M	Fecha: Fecha: 12 de enero de 2023
Objetivo: Verificar el correcto funcionamiento (OQ) del sistema de nitrógeno generado in situ .	
Alcance: Evidenciar que el funcionamiento del equipo generador de nitrógeno, que opera conforme a las especificaciones y a los rangos de trabajo definido usuario cuando trabaja en las condiciones normales de operación,	
Responsabilidad: La persona responsable de operar el sistema/equipo realizará la calificación y registrará la información. El supervisor supervisará el estudio, veri finalización de los registros, redactará el informe de desviación y el informe de calificación operacional (OQ), QA revisará y aprobará el protocolo ope OQ y el informe OQ.	
Documentos para verificar, algunos pueden ser:	
Procedimiento de arranque y funcionamiento	Código:XXX4

Ejemplo de calificación de Operación-OQ- Sistema generador de nitrógeno in situ	
Procedimiento de mantenimiento preventivo	Código:XXX5
Procedimiento de limpieza	Código:XXX7
Procedimiento;	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Realizar el registro de la documentación propia de la calificación revisada:</li> <li>El listado de procedimientos, manuales,</li> <li>Los componentes principales del equipo</li> <li>El Resultados de los ensayos realizados cuando aplique,</li> <li>Los registros del estado operativo de los puntos de control y alarmas, especialmente el funcionamiento de los tanques de tamiz molecu garantizar el flujo de nitrógeno constante</li> <li>Registrar el funcionamiento de la válvula de salida.</li> <li>Registrar la presión del lecho</li> <li>Verificar la vigencia de la calibración de los equipos e instrumentos del sistema sometido a ensayo.</li> <li>Realizar la operación de funcionamiento en condiciones normales.</li> </ul>	
Medir y registrar los resultados y concluir de acuerdo con los datos obtenidos.	
Lista de chequeo, OQ Nitrógeno	
Verificaciones para OQ*	Resultado
El sistema de control	Se encuentra en buen estado y funciona normalmente, y tiene calibración vigente.
Set de filtros de aire de alimentación	Se encuentran instalados y en funcionamiento
Módulo de tamiz molecular	Se observan en buen estado y operan en forma continua
Temperatura del medio ambiente	El equipo se encuentra instalado en un ambiente cuya temperatura máxima es de 5
El sistema de compresión	Opera bien, el punto de rocío es ≤ -45°C
Válvulas neumáticas	Funcionan correctamente
La operación de los instrumentos de medición	Se observa que marcan los valores dentro de la operación, se encuentran con cal vigente.
Reporte de calificación OQ	Después de verificar el funcionamiento del equipo se concluye que la califica operación está aprobada u se pasa a la fase siguiente operación de desempeño.
Concepto de calificación: Después de verificar el funcionamiento del equipo se concluye que la calificación de operación está aprobada u se pasa a la fase siguiente opera desempeño.	
Conclusión del OQ: Se aprueba la calificación de operación del sistema generador de nitrógeno, se puede continuar con la siguiente etapa.	
Informe escrito por:(Nombre completo y firma)	Fecha:
Aprobado por Garantía de Calidad: QA (Nombre completo y firma)	Fecha:

Anexo 12. Calificación de desempeño (PQ) del sistema de generación de nitrógeno. Esta calificación es un ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

Ejemplo de calificación de desempeño sistema de generación de nitrógeno	
Protocolo de validación:	Calificación de desempeño del sistema de generación de nitrógeno. Código # 5.
Nombre y dirección del sitio:	Área de producto no estériles, envasado
Protocolo escrito por: (Nombre completo y firma)	Fecha:
Protocolo aprobado por: (Nombre completo y firma)	Fecha:
Objetivo: Definir el muestreo y las pruebas y verificaciones necesarias para validar la calidad del nitrógeno generado, que indica el desempeño de sistema gene nitrógeno.	
Alcance: Realizar la calificación del desempeño, una vez finalizada y aprobada la calificación de Instalación (IQ) y Operación (OQ). La calificación del desempeño se determinará con en cumplimiento de las especificaciones para el nitrógeno utilizado en el área de recubrimi comprimidos.	
Responsabilidad: La persona responsable de operar el sistema y equipo realizará la calificación y registrará la información. El supervisor, verificará la finalización de los r y escribirá el Informe de Desviación y el Informe de calificación de Desempeño (PQ). Garantía de calidad (QA) revisará y aprobará el Protocolo e Inf calificación de Desempeño.	
Materiales, Equipos, Documentos: Se anexa copias de los POEs normales de operación del equipo, diagrama de la conformación de equipo, y componentes importantes, registro d gráficos, diagramas de materiales y equipos necesarios, cuando aplique catálogos de equipos. Los ensayos seguirán los procedimientos descritos en las farmacopeas oficiales. En este caso se decidió por los métodos descritos la Farmacopea europea edición 10: 2019.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Documentos para verificar:</li> </ul>	

<b>Ejemplo de calificación de desempeño sistema de generación de nitrógeno</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Los procedimientos específicos utilizados para las pruebas se encuentran referenciados en la Farmacopea Europea Edición 10, Volumen III. 2021 978-9-871-8912-7, nitrógeno. 3376 a 3377</li> <li>Inspección de las alarmas y controles: verificar y registrar que estén funcionando correctamente.</li> <li>Verificar y registrar que exista el programa de mantenimiento y la frecuencia de los mismos</li> <li>Verificar el control de cambios, revisión documental</li> <li>Verificar el programa de calibración para los equipos de medición, revisión documental</li> <li>Verificar las especificaciones y criterios de aceptación predeterminados: pureza, monóxido de carbono, dióxido de carbono, humedad.</li> </ul>				
<b>Procedimiento para calificación de desempeño</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ejecutar el procedimiento para cada parámetro programado por triplicado, una vez cada semana y durante tres semanas consecutivos:</li> <li>Ejecutar el procedimiento de ensayo definido y validado,</li> <li>Registrar todos los datos obtenidos.</li> <li>Cualquier desviación del procedimiento.</li> <li>Tomar las muestras para los ensayos en el punto de uso, área de recubrimiento.</li> <li>Hacer un promedio de los datos obtenidos y presentarlos tabulados. Este resultado debe cumplir con las especificaciones dadas en la Farmacopea Europea ED. 10</li> <li>Anexar los datos crudos registrados.</li> </ul>				
<b>Especificaciones</b>				
Nitrógeno bajo en oxígeno			Farmacopea Europea 2020: p.3376	
Pureza			≥ 99,5%	
Humedad			≤ 67 ppm	
Monóxido de carbono			≤ 5 ppm	
Dióxido de carbono			≤ 300 ppm	
Oxígeno			≤ 5 ppm	
<b>Promedio de resultados PQ</b>				
Prueba N°	Pureza %	Humedad ppm	Monóxido de carbono ppm	Dióxido de carbono ppm
1	99,99%	40	≤ 5 ppm	≤ 300 ppm
2	99,96%	44	≤ 5 ppm	≤ 300 ppm
3	99,95%	48	≤ 5 ppm	≤ 300 ppm
4	99,98%	46	≤ 5 ppm	≤ 300 ppm
5	99,92%	48	≤ 5 ppm	≤ 300 ppm
6	99,98	46	≤ 5 ppm	≤ 300 ppm
7	99,95%	46	≤ 5 ppm	≤ 300 ppm
8	99,94%	44	≤ 5 ppm	≤ 300 ppm
9	99,99%	42	≤ 5 ppm	≤ 300 ppm
Promedio	99,96	44,88	≤ 5 ppm	≤ 300 ppm
* El valor de UFC: La especificación está relacionada con el requisito del área donde están los puntos de uso del nitrógeno. Por ejemplo, en un área e deben detectarse UFC.				
<b>Reporte de desviación:</b>				
No se observó ninguna desviación, los resultados estuvieron dentro de los rangos estipulados				
<b>Reporte de calificación de desempeño (PQ)</b>				
Los resultados obtenidos en las pruebas de evaluación de desempeño indican que: el sistema generador de nitrógeno funciona dentro de los parámetros diseñados y cumple con las especificaciones requeridas. El análisis de datos demuestra que el sistema cumple de forma coherente las especificaciones predeterminadas en condiciones normales de funcionamiento. Se anexan los datos primarios obtenidos.				
<b>Conclusión:</b>				
Los resultados obtenidos durante la calificación del desempeño indican que el nitrógeno generado cumple los requerimientos exigidos para usar inertización durante el envasado de productos no estériles y no es fuente de contaminación para el área limpia; por tanto, se aprueba la calificación de desempeño y se puede utilizar en la fabricación de productos farmacéuticos no estériles.				
Realizado por:	(Nombre completo y firma)			Fecha: 4 de enero de 2023
Verificado por:	(Nombre completo y firma).			Fecha: 20 de enero de 2023
Aprobado por:	(Nombre completo y firma)			Fecha: 23 de enero de 2023

En este capítulo se brindan orientaciones sobre el proceso de validación del sistema agua purificada y vapor limpio, utilizados en la producción farmacéutica de productos estéril

#### 4.1 Agua para inyección

El agua para inyección a granel se utiliza como excipiente en la fabricación de productos parenterales y en aquellas preparaciones donde es importante controlar el contenido de se debe hacer como mínimo desde agua potable y sigue los mismos procedimientos que el agua purificada.

Una vez se tiene el agua purificada, la obtención del agua para inyección, puede seguir proceso de destilación u otra metodología aceptada por OMS, USP, EPA de Estados Unir El agua para inyección debe cumplir con todos los parámetros fisicoquímicos establecidos en la monografía correspondiente y la prueba para endotoxina bacteriana.

#### 4.2 Agua Purificada para uso farmacéutico

Almacenada y distribuida a granel, utilizada en la fabricación farmacéutica, lavado de equipos y accesorios y en el laboratorio de control de calidad, en los análisis Fisicoquímico Existen diferentes métodos para la producción de agua para uso farmacéutico a partir de agua potable. Los requisitos de calidad son diferentes dependiendo del i microbiológico(24). Las especificaciones de pureza química, iónica y orgánica, así como, microbiológica, serán las dadas en las farmacopeas oficiales para Colombia.

##### 4.2.1 Calificación del sistema de agua para uso farmacéutico

La calificación del sistema de agua es la primera etapa de la validación (ver capítulo 1). Los registros generados en la etapa de calificación forman parte de la validación del sist calificación (10) que deberá observar las etapas de DQ, IQ, OQ, y PQ. Esta etapa debe considerar los requisitos microbiológicos del sistema de manera que:

- Esté libre de microorganismos patógenos como de Pseudomonas aeruginosa.
- Tenga un recuento total de mesoaerobios de acuerdo con lo establecido en las farmacopeas oficiales para Colombia
- Tenga un recuento total de mohos y levaduras de acuerdo con lo establecido en las farmacopeas oficiales para Colombia.

Con relación a endotoxina bacteriana, el agua para la fabricación de productos farmacéuticos estériles debe estar libre de endotoxina bacteriana. Para esto debe asc procedimientos usados por el sistema de purificación de agua para uso farmacéutico estén diseñados para controlar la contaminación microbiana y eliminar la endotoxina b: inicio ingresar al sistema.

Además, en la calificación se deben contemplar los materiales que entran en contacto con los sistemas para agua de uso farmacéutico, equipos, tuberías y accesorios; verificar compatibilidad y lixiviación, y verificar si se cumple los POE para realizar la pasivación. El informe 46 de la OMS, en el anexo 2(24), desarrolla un listado para orientar la cali sistema AUF.

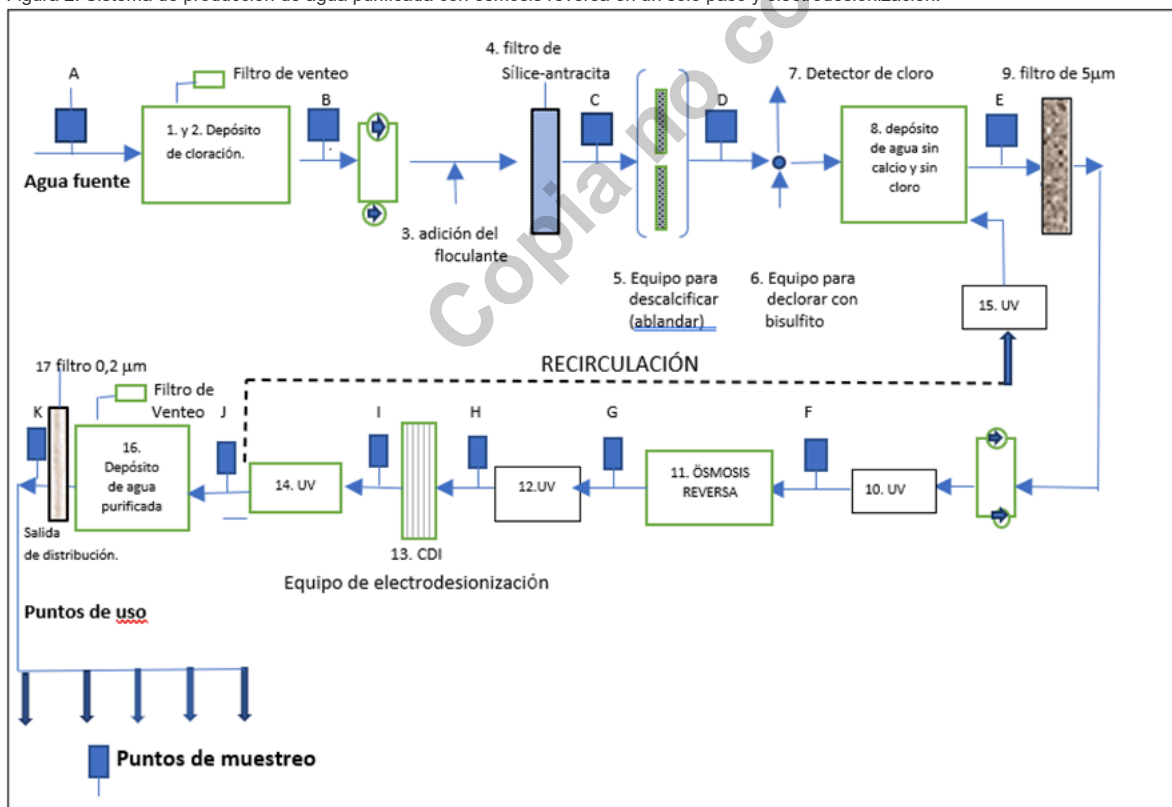
Una vez terminada esta fase de calificación, el sistema se pone en marcha y se inicia la etapa de la validación.

##### 4.2.2 Diagrama de flujo del sistema de agua

Un diagrama de flujo del proceso ayudará a tener un conocimiento global del sistema, a definir cada punto crítico donde se debe realizar un muestreo y los ensayos que indic forma correcta de acuerdo con su operación, es decir **"el sistema hace lo que tiene que hacer"**.

En la figura 2, se muestra como ejemplo un diagrama de un sistema de producción de agua purificada AUF, de ósmosis inversa con un solo paso y electrodesionización. La tal equipo y los ensayos a realizar en cada punto de muestreo.

Figura 2. Sistema de producción de agua purificada con ósmosis reversa en un solo paso y electrodesionización.



Fuente: Elaboración propia basada en los apuntes sobre Tecnología Farmacéutica. Calificación y Validación Elementos Básicos de la Calidad y Productividad industrial (25).

##### 4.2.3 Validación del sistema de agua

La validación se logra mediante el uso de un proceso documentado y estructurado.

Las fases de este proceso incluyen: la calificación del diseño (DQ), la calificación de la instalación (IQ), la calificación operativa (OQ), la calificación del desempeño (PQ) y el mar El proceso se documenta en un protocolo de validación.

Los elementos pueden estar en protocolos individuales para cada calificación o integrarse en un formato que incluya la combinación de los documentos que corresponden al DQ. La calificación de desempeño incluye tres fases, según el capítulo <1231> de la USP vigente(23):

- Fase 1: 2 a 4 semanas;
- Fase 2: 2 a 4 semanas;
- Fase 3: 52 semanas.

Tabla 11. Ensayos en cada punto de muestreo.

Número y nombre del equipo	Función de cada equipo utilizado	Ensayos a realizar para validación
1. Agua de fuente o de alimentación	Entregar Agua potable al tanque cisterna, punto de muestreo A	El agua fuente debe cumplir con los requisitos de la ley para agua potable.
2. Depósito de cloración	Mantener el agua con cloro necesario para garantizar la correcta desinfección: punto de muestreo B	Se determina cloro disponible o cloro libre
3. Acción del floculante	Ayudar a la sedimentación de partículas	No es necesario tomar muestras para ensayo. Las partículas controlan en el paso siguiente.
4. filtro de sílice y antracita	Retención de partículas y residuos. Punto de muestreo C	Se determina sólidos totales
5. Equipo de descalcificación (ablandamiento)	Eliminación de calcio y Magnesio. Punto de muestreo D	Se determina dureza total
6. Equipo para adición de bisulfito	Se utiliza para la adición de bisulfito y eliminar el cloro residual	No es necesario tomar muestras para ensayo, se controla residual en el paso siguiente.
7. detector de cloro en línea	Declaración, puede tener un detector de cloro en línea	No es necesario tomar muestras para ensayo, se controla paso siguiente.
8. tanque para almacenamiento agua tratada	Almacena agua baja en dureza y libre de cloro. Punto de muestreo E	Se determina Conductividad,
9. filtración por filtro de 5µm	Eliminación de partículas	No es necesario tomar muestras para ensayo, se controla paso siguiente.
10. Lámpara UV	Tratamiento antimicrobiano. Punto de muestreo F	Se realizan pruebas microbiológicas como: recuento de microorganismos mesoerobios, mohos y levaduras, y de patógenos y de Pseudomonas sp.
11. ósmosis Inversa un solo paso	Purificación de agua. Punto de muestreo G	Después de la ósmosis se hace la prueba de conductividad
12. Lámpara UV	Tratamiento antimicrobiano. Punto de muestreo F	Se realizan pruebas microbiológicas como: recuento de microorganismos mesoerobios, mohos y levaduras, y de patógenos y de Pseudomonas sp.
13. Electrodesionizador	Acción de refinamiento para eliminación de sales. Punto de muestreo H. Punto de muestreo I	Se determina conductividad punto de muestreo H. En el punto de muestreo I se realizan pruebas microbiológicas
14. Lámpara UV	Tratamiento antimicrobiano. Punto de muestreo F	Se realizan pruebas microbiológicas como: recuento de microorganismos mesoerobios, mohos y levaduras, y de patógenos y de Pseudomonas sp.
15. Lámpara UV	Tratamiento antimicrobiano. Punto de muestreo F	Se realizan pruebas microbiológicas como: recuento de microorganismos mesoerobios, mohos y levaduras, y de patógenos y de Pseudomonas sp.
16. Depósito de agua purificada	Tanque pulmón de agua purificada. Punto de muestreo J	En el punto de muestreo J se realizan pruebas microbiológicas
17. Filtro 0,2 µm	Tratamiento antimicrobiano. Punto de muestreo K	En el punto de muestreo K, después del filtro de 0,2 µm, se realizan pruebas para detectar Pseudomonas sp., conductividad, TOC
18. Puntos de uso desde el anillo de distribución	Agua proveniente del tanque después de pasar por el filtro 0,2 µm	En cada punto de uso se realizan pruebas de conductividad, TOC y para determinar la presencia de Pseudomonas sp. recuento de mesoerobios.

Fuente: Elaboración propia basada en los apuntes sobre Tecnología Farmacéutica. calificación y Validación. Elementos Básicos de la Calidad y Productividad industrial.

#### 4.2.4 Plan de trabajo

Teniendo en cuenta la criticidad del sistema de agua y la variabilidad del agua de alimentación o agua fuente, debido a los cambios ambientales o estacionales, las directrices cuyos tiempos y frecuencia de muestreo siguen las directrices internacionales como OMS informe 55 anexo 3(26) y la USP vigente(23).

##### 4.2.4.1 Fase 1

La fase 1 debe abarcar un período mínimo de dos semanas consecutivas, con monitoreo diario y en todos los puntos de uso y muestreo. Los procedimientos y cronogramas de actividades y métodos de ensayo, pruebas químicas y microbiológicas, de conformidad con un plan definido, relacionadas a continuación:

- Muestreo, prueba y seguimiento del agua fuente, diariamente, para verificar su calidad.
- Muestra, prueba y seguimiento después de cada paso del proceso de purificación.
- Muestra, ensayo y seguimiento en cada punto de uso y en otros puntos de muestreo definidos, incluido el final del circuito de distribución (loop).
- Desarrollar rangos de operación apropiados.
- Desarrollar y finalizar procedimientos para la operación, limpieza, desinfección y mantenimiento.

- Procedimientos de desinfección y rangos de operación.
- Demostrar la producción y entrega consistentes de agua del producto de la calidad y cantidad requerida.
- Establecer niveles de alerta y acción provisionales.
- Desarrollar y refinar el procedimiento de prueba-fallo.

**El agua no debe ser utilizada para la fabricación de productos durante esta fase, cuando es un equipo nuevo.**

4.2.4.2 Fase 2

En esta fase, el sistema debe ser monitoreado diariamente y durante un periodo mínimo de dos semanas consecutivas. En este periodo es importante revisar y aplicar todo estándar (POEs), para validar su adecuabilidad. Además, se deben ajustar entre otros aspectos los siguientes:

- Los rangos de operación apropiados.
- La producción y entrega consistentes de agua del producto de la calidad y cantidad requerida.
- Los niveles de alerta y acción provisionales definidos en fase 1.
- Puntos y frecuencias de muestreo.

Durante esta fase, el agua puede usarse para la fabricación bajo riesgo, y los productos fabricados pueden liberarse únicamente después que se haya determinado que los aceptables y que se haya completado esta fase de validación.

4.2.4.3 Fase 3

La fase 3 tiene una duración de 12 meses continuos, sin desviaciones que ameriten intervención del sistema. Las paradas de sistema, mantenimiento y limpieza programadas no. La toma de muestras, la frecuencia del muestreo y los ensayos, se determinarán de acuerdo con un plan de rutina y un análisis de riesgo, que deberá basarse en la consistencia de las fases 1 y 2. Los datos generados durante este periodo, deberán ser objeto de tendencias, por lo cual, se debe realizar una revisión al menos trimestralmente de los mismos y de el cumplimiento de los límites de aceptación establecidos.

Al finalizar la Fase 3, los datos se consolidan como parte de la evaluación de la capacidad de desempeño del sistema, utilizando una herramienta estadística, que demuestre, en este periodo de tiempo, para asegurar que se mantienen en un estado de control durante la variabilidad a largo plazo derivada de variaciones estacionarias, épocas de lluvia y agua fuente, en el mantenimiento de operación unitaria, en los procesos de higienización del sistema y en los niveles de alerta y acción establecidos anteriormente.

4.2.5 Monitoreo continuo del sistema

El sistema debe estar sujeto a monitoreo continuo y permanente, debe obedecer a un programa realizado teniendo en cuenta los resultados de la fase 3 y haciendo énfasis en el plan de monitoreo depende de los resultados de la revisión del sistema una vez finalizada la fase 3.

En el monitoreo se debe tener en cuenta, entre otros aspectos:

- Una combinación de monitoreo con instrumentos en línea y con instrumentos externos, y sistemas de alarmas todos debidamente calibrados y/o calificados. Parámetros: temperatura con instrumentos en línea, y conductividad y carbono orgánico total, en línea cuando sea posible.
- Los ensayos fuera de línea (incluyen ensayos físicos, químicos y microbiológicos): los cuales deben hacerse de acuerdo con un programa predeterminado.
- Todas las muestras de agua deben tomarse utilizando la misma metodología que se detalla en los procedimientos estandarizados POEs. Los ensayos fisicoquímicos : de acuerdo con la farmacopea vigente seleccionada, oficial para Colombia.
- Debe haber un procedimiento adecuado de lavado y drenaje en el punto de toma de muestra.
- Deben establecerse niveles adecuados de alerta y acción basados en datos históricos reportados.
- Los datos fuera de los límites de alerta y acción se tratan como resultados fuera de especificación y deben ser investigados para encontrar la causa raíz(26). Cuando existan microorganismos deben ser identificados.

4.2.6 Mantenimiento de los sistemas de agua

Se debe tener un programa de mantenimiento documentado y aprobado que incluya al menos los siguientes aspectos:

- La revisión programada de algunos elementos del sistema.
- Mantenimiento preventivo, el plan de mantenimiento y sus instrucciones, incluyendo la limpieza después del mantenimiento.
- Cambio de piezas y control de repuestos homologados.
- Verificación de equipos de medición y vigencia de la calibración.
- Registro y revisión de problemas y fallos durante el mantenimiento.

4.2.7 Mantenimiento del estado validado.

El sistema AUF debe revisarse y documentarse en intervalos regulares como por ejemplo cada año(23), por un grupo multidisciplinario que incluya personal de ingeniería, microbiología, producción, mantenimiento y garantía de calidad y considerar los siguientes aspectos:

- Los cambios introducidos desde la última revisión.
- Desempeño del sistema.
- Fiabilidad.
- Tendencias de calidad.
- Eventos de falla e histórico de alarmas.
- Investigaciones y Acciones correctivas y acciones preventivas (CAPA).
- Resultados fuera de especificaciones y resultados fuera de los límites de alerta y acción.
- Históricos de mantenimiento y calibraciones.

- Documentación de instalación actualizada.
- Registros de Bitácoras y datos electrónicos.
- El estado de la lista actual de POEs.
- Revisión de sistemas computarizados que incluya usuarios autorizados con sus accesos y privilegios cuando aplique.

Los anexos 13 al 16 son ejemplos para ampliar el conocimiento de la validación del sistema de agua purificada.

**ANEXOS DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA PARA USO FARMACÉUTICO**

Anexo 13. Registro de la calificación de diseño (DQ) del sistema AUF

Esta calificación es un ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

<b>Ejemplo de Calificación del diseño DQ del sistema agua para uso farmacéutico AUF</b>	
<b>Protocolo de validación:</b> calificación de Diseño sistema agua para uso farmacéutico	Código # 55
<b>Nombre y dirección del sitio:</b> <b>Área:</b>	Área de sólidos no estériles
<b>Protocolo escrito por:</b>	Fecha:
<b>Protocolo aprobado por:</b>	Fecha:
<b>Objetivo:</b> Revisión del diseño para equipos conexiones, tuberías para los equipos que forman parte de la instalación del sistema AUF. Garantizar que el diseño se ajusta a las especificaciones y requerimientos de BPM y es adecuado a los requerimientos del usuario, para el sistema AUF	
<b>Verificación de la documentación del diseño:</b> Se verificó los diagramas o esquemas de la instalación, los requerimientos del proceso, la documentación correspondiente, incluyendo el manual de operación del equipo y el cumplimiento con los requisitos solicitados por el usuario.	
<b>Revisar el Sistema/equipo, a calificar:</b> Se verificó Planos del equipo o el diagrama del equipo y componentes principales de las etapas de purificación del sistema, la distribución y los puntos de uso	
<b>Sistema de producción de agua purificada con ósmosis inversa en un solo paso y electrodesionización</b>	
<b>Ejemplo de Calificación del diseño DQ del sistema agua para uso farmacéutico AUF</b>	
<b>Fuente:</b> Elaboración propia basada en los apuntes sobre Tecnología Farmacéutica. Calificación y Validación Elementos Básicos de la Calidad y Prod. industrial	
<b>Especificaciones de diseño:</b> El sistema debe proporcionar agua para uso farmacéutico, que cumpla los requisitos de agua para fabricación de productos no estériles.	
<b>Documentos evaluados:</b> Especificaciones funcionales, la adecuación a los requerimientos BPM Especificaciones técnicas de los equipos y componentes del sistema, descritos en el diagrama del sistema. Planos detallados y Manual del equipo Verificación de la ficha técnica de los filtros instalados Manual de operación y otros documentos que apliquen como certificados de calibración de instrumentos utilizados.	
<b>Reporte de calificación de diseño:</b> Se hace un resumen del funcionamiento del equipo, del sistema instalado, sus componentes, materiales de tubería, válvulas etc., filtros y clase de los que se hace referencia a los protocolos utilizados y a los ensayos de prueba.	
<b>Resultado y Conclusión:</b> Se hace un resumen de la actividad del diseño y se concluye que, el diseño cumple con los requerimientos del usuario, se da la aprobación para ser etapa de instalación.	
<b>Registro.</b> Se anexa fotografías, certificados, planos y en general los documentos que se generan en esta etapa.	
<b>Verificado:</b> <b>Nombre y firma del encargado de recibir el equipo o en quien se delegue</b>	Fecha:
<b>Aprobado:</b> <b>Nombre y firma del encargado de Garantía de Calidad</b>	Fecha:

Anexo 14. Registro de calificación de instalación (IQ) para el sistema AUF  
Esta calificación es un modelo Los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

Ejemplo de calificación de instalación -IQ- para el Sistema AUF				
<b>Protocolo de validación:</b> calificación de Instalación sistema agua para uso farmacéutico		Código # 55		
<b>Nombre y dirección del sitio:</b>		Área de sólidos no estériles		
<b>Protocolo escrito por:</b>		Fecha:		
<b>Protocolo aprobado por:</b>		Fecha:		
<b>Objetivo</b>				
Garantizar que el sistema instalado se ajusta a las especificaciones dadas por el usuario y a los datos y documentación del fabricante (nombre del fabricante nombre del sistema / equipo), y documentar la información de las especificaciones del (nombre del sistema / equipo) cumple con las especificaciones.				
<b>Alcance</b>				
Este protocolo aplica para realizar la calificación de la instalación IQ del equipo/ sistema definido, incluye la verificación de potabilidad del agua fu pretratamiento antes de la OR: cloración, floculación, filtración, descalcificación, filtración 5 µm, dechloración (utilizando bisulfito), tratamiento UV y O obtenida por OR, purificación con electrodesionización, tratamiento UV, filtración 0,2µm loop de distribución, los puntos de uso instalados.				
<b>Responsabilidad</b>				
La responsabilidad por la calificación de la instalación es de garantía de calidad o en quien se delegue (cargo/persona) quien se encargará de la califica registrar los resultados y redactar el informe.				
Garantía de calidad revisará y aprobará el protocolo y el informe de la calificación de instalación -IQ-				
<b>Número de inventario del equipo:</b> 67				
<b>Nombre Sistema / Equipo:</b>				
Equipo para obtener agua purificada para uso farmacéutico		Código No. AUF 67		
<b>Descripción:</b>				
Resumen Breve del sistema/equipo que se está instalando:				
El Agua fuente potable, proviene de la red municipal, y entra al tanque depósito (1) donde recibe cloración permanente, por medio de equipo de clora de aquí es impulsada al sistema por medio de una bomba de funcionamiento alterno, al tanque de floculación, que pasa luego a filtración (4) por el filtro antracita, que retiene sólidos en suspensión.				
Luego va al equipo de descalcificación (5) para bajar dureza y magnética, por retención de calcio y magnesio<, sigue un proceso de eliminación de c medio de bisulfito y pasa al tanque (8), de aquí sale, filtrada , dos bombas sanitarias impulsan el agua a través de lámparas UV (10), a la ósmosis revers otra lámpara UV (12), para garantizar la calidad microbiológica del agua ante de pasar por el Electrodesionizador (13), donde está la última etapa del p el agua pasa entonces por otra lámpara UV(14) y desde aquí puede tener dos caminos.				
<ol style="list-style-type: none"> <li>Tomar la vía de recirculación, pasando por una lámpara UV (15) ante de ingresar al depósito (8). Importante la recirculación en periodos de sanitización del anillo de distribución.</li> <li>Ir al depósito de agua purificada (16) y de aquí sale a los puntos a los puntos de uso, después de pasar por un filtro de 0,2 micras.</li> </ol>				
<b>Componentes principales.</b> Hacer un listado y cuando aplique indicar el código de inventario de la empresa				
<b>Listado de componentes principales</b>				
Consecutivo	Descripción	Código	Proveedor	Inspeccionado por
1	Modelo/serie No.786	023422	FPA	JJR Y CAS
2	Especificación	Capacidad nominal Entre 6 L/min. y 8 L/min	FPA	JJR Y CAS
3	Manual	Catálogo 345	FPA	JJR Y CAS
4	Depósitos: tanques en acero inoxidable 316L	FPA 215	MEP	JJR Y CAS
5	Filtro sílice. Antracita (retiene sólidos en suspensión)	FPA0801	FPA	JJR Y CAS
6	Cartucho de filtración de 5 micras, 10" cod. F	FPA0807	FPA	JJR Y CAS
7	Columna catiónica (regeneración de resinas en forma automática)	FPA0843	FPA	JJR Y CAS
8	Lámpara Ultravioleta 10GPM	ZCSL00254	FPA	JJR Y CAS
9	Tanque de recirculación de agua purificada	FPA 205	FPA	JJR Y CAS
10	Unidad de electrodesionización	OPQS00208	FPA	JJR Y CAS
11	Filtro de 0,2m	ZAL305	FPA	JJR Y CAS
12	Tuberías, válvulas y conexiones en material sanitario y acero inoxidable 316 L	NA	FPA	JJR Y CAS
<b>Informe de desviación y descripción de la desviación:</b> NA				
<b>Justificación de la aceptación de la desviación:</b> NA				
<b>Impacto en el funcionamiento:</b> NA				
<b>Reporte de calificación:</b>				
<b>Resultados:</b> La calificación de instalación cumple con las condiciones de instalación dadas en el manual técnico de agua, en forma correcta. Se apru continua con la calificación de operación-				
<b>Conclusiones:</b> Las actividades realizadas en torno a la calificación de instalación fueron exitosas y se aprueba ésta, se pasa a la calificación de operá área donde está ubicado el equipo permite fácil identificación por parte del personal de la planta de producción y personas relacionadas. Las condiciones físicas del área donde se encuentra ubicado el sistema de purificación y la distribución, están diseñadas de manera tal que permite su l y mantenimiento.				
<b>Informe escrito por:</b>		<b>Fecha:</b>		
<b>Aprobado por Garantía de Calidad QA</b>		<b>Fecha:</b>		

Fuente Elaboración GTM

Anexo 15. Registro de calificación de operacional (OQ) para el sistema AUF  
 Esta calificación es un ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad

Ejemplo de calificación de operación -OQ- para el Sistema AUF					
Protocolo de validación: calificación de Operación del sistema agua para uso farmacéutico			Código # 56		
Nombre y dirección del sitio:			Área de sólidos no estériles		
Protocolo escrito por:			Fecha:		
Protocolo aprobado por:			Fecha:		
<b>Objetivo</b>					
Garantizar que el sistema opera de acuerdo con las especificaciones, y registrar toda la información y los datos relevantes para demostrar sistema/equipo funciona según lo esperado y que cada operación unitaria cumple con el propósito para el que fue instalada.					
<b>Alcance</b>					
Se realizará después de la instalación, modificación o reubicación de algún equipo/sistema y después de completar la calificación de la instalación. La muestra, incluirá los puntos de muestreo mostrados en el diagrama.					
<b>Responsabilidad</b>					
La persona responsable de operar el sistema/equipo realizará la calificación y registrará la información. El supervisor supervisará el estudio, verificalización de los registros, redactará el informe de desviación y el informe de calificación operacional (OQ)					
Garantía de calidad revisará y aprobará el protocolo y el informe de la calificación de Operación -OQ-					
<b>Reporte.</b>					
QA revisará y aprobará el protocolo operacional OQ y el informe OQ					
Descripción ya fue descrita en la calificación de instalación					
<b>Componentes principales.</b> Hacer un listado y cuando aplique indicar el código de inventario de la empresa					
<b>Descripción de los servicios de apoyo</b> necesarios para instalar el equipo por ejemplo, tuberías, conexiones, suministro de agua.					
<b>Procedimiento:</b>					
La calificación operacional del AUF, se realizará con un seguimiento diario durante dos semanas, tomando muestras en cada punto de muestreo indicado en el diagrama. Los ensayos a realizar en cada punto son;					
<b>Punto de muestreo</b>	<b>Parámetro</b>	<b>Criterio de decisión</b>			
Punto A, agua potable	Conductividad	Informativo			
Punto A, según Res. 2115 /2007 Ministerio de Salud y Protección social de Colombia	Sólidos sedimentables	El resultado es el punto de partida para determinar la etapa del proceso en la primera etapa			
	Dureza cálcica y magnésica.	El resultado es el punto de partida para determinar la etapa del proceso después de ablandar el agua.			
	Cloro total	Resultado para determinar la eficiencia del proceso después de eliminar el cloro.			
Punto B	Conductividad	Resultado para determinar la eficiencia del proceso después de eliminar cationes y aniones			
Punto C	Sólidos totales	El resultado debe ser significativamente menor al resultado punto A			
Punto D	Dureza cálcica y magnésica, como CaCO <sub>3</sub>	El resultado debe ser significativamente menor al resultado punto A			
Punto E	Cloro residual	El resultado debe ser significativamente menor al resultado punto A			
Punto F	Conductividad	El valor de conductividad debe ser inferior al obtenido en B			
	Recuento de mesoaerobios.	Los resultados microbiológicos son informativos.			
	Presencia de Pseudomonas sp.				
Punto G	Conductividad	El valor de conductividad debe ser inferior al obtenido en F			
Punto H	Recuento de mesoaerobios.	Recuento de mesoaerobios debe ser inferior al obtenido punto F			
	Presencia de Pseudomonas sp.	Debe estar exento de Pseudomonas sp.			
Punto I	Conductividad	El valor de conductividad debe ser inferior al obtenido en G y debe cumplir con el requisito normativo.			
	TOC	Debe cumplir con el requisito normativo			
Punto J	Recuento de mesoaerobios.	Recuento de mesoaerobios debe cumplir con el requisito normativo.			
	Presencia de Pseudomonas sp	Debe estar exento de Pseudomonas sp.			
Punto K	Recuento de mesoaerobios	Recuento de mesoaerobios debe cumplir con el requisito normativo.			
	Presencia de Pseudomonas sp.	Debe estar exento de Pseudomonas sp.			
En cada punto de uso	TOC o conductividad	Cumplir con el requisito normativo			
	Pseudomonas sp	Exenta			
<b>Informe de calificación Operacional</b>					
Al final de este seguimiento, dos semanas, se analizan los resultados y se observa que el agua cumple con los requerimientos normativos. Durante la calificación no se observaron desviaciones a los procedimientos, ni paros o mantenimientos no programados.					
<b>Resultados:</b> Resultados promedio por semana de la fase 1 y fase 2, de cada punto					
<b>Punto de muestre A</b>					
<b>Ensayos</b>	<b>Especificación</b>	<b>*Semana 1</b>	<b>*Semana 2</b>	<b>*Semana 3</b>	<b>*Semana 4</b>
pH	6,5 a 8,5	6,8	7,10	6,5	6,6
Cloro activo residual	0,3 mg/l y 2 mg/l	0,7	0,9	0,5	0,7

<b>Ejemplo de calificación de operación -OQ- para el Sistema AUF</b>						
Dureza total como CaCO <sub>3</sub>	< 450 mg/l	359mg/l	327 mg/l	287 mg/l	279 mg/l	
Sólidos Totales	<400 mg/l	359mg/l	327 mg/l	287 mg/l	279 mg/l	
Conductividad	≤1000µS/cm	289µS/cm	242µS/cm	267µS/cm	272µS/cm	
Bacterias aeróbicas totales	< 100 UFC/ml	50 UFC/ml	35 UFC/ml	62 UFC/ml	45 UFC/ml	
Escherichia coli	ausencia en 100 ml	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ausencia en 100 ml	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
<b>Punto de muestre B</b>						
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4	
Conductividad	≤1000µs/cm	232µs/cm	217µs/cm	198µs/cm	210µs/cm	
<b>Punto de muestre C</b>						
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4	
Sólidos totales	<400 mg/l	332mg/l	330 mg/l	250mg/l	320 mg/l	
<b>Punto de muestre D</b>						
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4	
Dureza cálcica y magnésica expresada como CaCO <sub>3</sub>	<200 mg/l	109mg/l	102 mg/l	93 mg/l	89 mg/l	
<b>Punto de muestre E</b>						
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4	
Cloro total	<0,1 mg/l	0,05mg/l	0,05mg/l	0,05mg/l	0,05mg/l	
<b>Punto de muestre F</b>						
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4	
Conductividad		45µs/cm	50µs/cm	34µs/cm	42µs/cm	
Recuento de aerobios totales	UFC/100 ml	10UFC/100 ml	10UFC/100 ml	20UFC/100 ml	10UFC/100 ml	
Presencia de <i>Pseudomonas</i> sp	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
<b>Punto de muestre G</b>						
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4	
Conductividad		45µs/cm	50µs/cm	34µs/cm	42µs/cm	
<b>Punto de muestre H</b>						
Recuento de aerobios totales	UFC/100 ml	10UFC/100 ml	10UFC/100 ml	20UFC/100 ml	10UFC/100 ml	
<b>Punto de muestre I</b>						
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4	
Conductividad	≤2,3µS/cm	1,1µS/cm	1,8µS/cm	1,2µS/cm	1,7µS/cm	
TOC	50mg/l	48mg/l	51mg/l	48mg/l	35mg/l	
<b>Punto de muestre J</b>						
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4	
Recuento de aerobios totales	UFC/100 ml	10UFC/100 ml	10UFC/100 ml	20UFC/100 ml	10UFC/100 ml	
Presencia de <i>Pseudomonas</i> sp	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
<b>Punto de muestre K</b>						
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4	
Recuento de aerobios totales	UFC/100 ml	10UFC/100 ml	10UFC/100 ml	20UFC/100 ml	10UFC/100 ml	
Presencia de <i>Pseudomonas</i> sp	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
<b>* Valores promedio por semana</b>						
<b>Punto de USO 1</b>						
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4	
Conductividad	≤2,3µS/cm	1,0S/cm	1,2µS/cm	1,17µS/cm	1,3µS/cm	
TOC	50mg/l	48mg/l	51mg/l	48mg/l	35mg/l	
Presencia de <i>Pseudomonas</i> sp	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
<b>Punto de USO 2</b>						
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4	
Conductividad	≤2,3µS/cm	1,0S/cm	1,2µS/cm	1,17µS/cm	1,3µS/cm	
TOC	50mg/l	48mg/l	51mg/l	48mg/l	35mg/l	
Presencia de <i>Pseudomonas</i> sp	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
<b>Punto de USO 3</b>						
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4	
Conductividad	≤2,3µS/cm	1,0S/cm	1,2µS/cm	1,17µS/cm	1,3µS/cm	
TOC	50mg/l	48mg/l	51mg/l	48mg/l	35mg/l	
Presencia de <i>Pseudomonas</i> sp	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
Conductividad	≤2,3µS/cm	1,0S/cm	1,2µS/cm	1,17µS/cm	1,3µS/cm	

Ejemplo de calificación de operación -OQ- para el Sistema AUF					
TOC	50mg/l	48mg/l	51mg/l	48mg/l	35mg/l
Presencia de Pseudomonas sp	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Punto de USO 1					
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4
Conductividad	≤2,3µS//cm	1,0S//cm	1,2µS//cm	1,17µS//cm	1,3µS//cm
TOC	50mg/l	48mg/l	51mg/l	48mg/l	35mg/l
Presencia de Pseudomonas sp	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Punto de USO 1					
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4
Conductividad	≤2,3µS//cm	1,2S//cm	1,2µS//cm	1,17µS//cm	1,3µS//cm
TOC	8mg/l±15%	10mg/l	11mg/l	8mg/l	13mg/l
Presencia de Pseudomonas sp	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Endotoxina bacteriana	0,25 UE/ml	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Punto de USO 1					
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4
Conductividad	≤2,3µS//cm	1,0S//cm	1,2µS//cm	1,17µS//cm	1,3µS//cm
TOC	8mg/l±15%	9mg/l	12mg/l	6mg/l	8mg/l
Presencia de Pseudomonas sp	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Punto de USO 1					
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4
Conductividad	≤2,3µS//cm	1,0S//cm	1,2µS//cm	1,17µS//cm	1,3µS//cm
TOC	8mg/l±15%	11mg/l	7mg/l	8mg/l	10mg/l
Presencia de Pseudomonas sp	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Endotoxina bacteriana	0,25 UE/ml	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Punto de USO 1					
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4
Conductividad	≤2,3µS//cm	1,0S//cm	1,2µS//cm	1,17µS//cm	1,3µS//cm
TOC	8mg/l±15%	6mg/l	8mg/l	10mg/l	10mg/l
Presencia de Pseudomonas sp	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Endotoxina bacteriana	0,25 UE/ml	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Punto de USO 1					
Ensayos	Especificación	*Semana 1	*Semana 2	*Semana 3	*Semana 4
Conductividad	≤2,3µS//cm	1,0S//cm	1,2µS//cm	1,17µS//cm	1,3µS//cm
TOC	8mg/l±15%	10mg/l	10mg/l	8mg/l	13mg/l
Presencia de Pseudomonas sp	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
* Valores promedio por semana					
Conclusión:					
La calificación de operación, se encuentra dentro de los parámetros establecidos, por tanto, se aprueban estas etapas de validación y se pasa a re calificación del desempeño.					

Fuente: Elaboración GTM

Nota: El análisis de endotoxinas únicamente se realizará cuando se trate de agua para inyección (WFI)

Anexo 16. Registro de calificación de desempeño (PQ) para el sistema AUF

Esta calificación es un modelo. Los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

Ejemplo de calificación del desempeño PQ	
Protocolo de validación: calificación de Desempeño sistema agua para uso farmacéutico	Código # 55
Nombre y dirección del sitio:	Área de sólidos no estériles
Protocolo escrito por:	Fecha:
Protocolo aprobado por:	Fecha:
<b>Objetivo</b>	
Determinar que los sistemas/equipos funcionan según lo previsto, ejecutando repetidamente el sistema en los horarios previstos y registrando información y los datos pertinentes. Los resultados deberán demostrar que el desempeño cumple de forma coherente las especificaciones predeterminadas condiciones normales.	
<b>Alcance</b>	
Se realizará después de que se haya completado y aprobado la calificación de Instalación (IQ) y Operación (OQ). La calificación de desempeño del sistema de obtención de AUF incluirá las 3 fases, al finalizar los 12 meses de a etapa 3 el informe debe considerar procesos de regeneración de resinas, limpieza y sanitización de tuberías, con la frecuencia determinada en la fase 2	
<b>Responsabilidad</b>	
La persona responsable de operar el sistema o equipo realizará la calificación y registrará la información. El supervisor supervisará el estudio, veri finalización de los registros y escribirá el Informe de Desviación y el Informe de calificación de Desempeño.	
Garantía de calidad revisará y aprobará el Protocolo e Informe de calificación de Desempeño	
<b>Descripción:</b>	
Ver este procedimiento en la calificación de desempeño	

<b>Ejemplo de calificación del desempeño PQ</b>							
<b>Componentes principales.</b> Ver los componentes principales en la calificación de desempeño							
<b>Descripción de los servicios de apoyo.</b> Verificar la correcta instalación del equipo, por ejemplo, tuberías, conexiones.							
<b>Procedimiento:</b> Para la calificación de desempeño del sistema AUF, ejecutar el procedimiento normal cada ensayo y registrar todos los datos requeridos y cualquier de del procedimiento. Se hace en 3 fases así:							
<b>Fase 1.</b> Se realiza durante dos semanas:							
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Análisis diario de cada punto de muestreo, según el diagrama figura 2, de este capítulo, se tiene previo al anillo de distribución 11 puntos de mue el pretratamiento, 6 puntos de control y</li> <li>2. Análisis diario en los puntos de uso posteriores al anillo de distribución, 5 puntos de uso; el ensayo a determinar será el mismo realizado en la tabla 3.1 de este capítulo.</li> </ol>							
El informe y aprobación de los resultados dentro de las especificaciones, permite seguir a la siguiente fase							
<b>Fase 2.</b> Esta actividad ratifica el desempeño del sistema. Se realiza durante dos semanas con los mismos muestreos y ensayos de la fase 1 así:							
<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Análisis diario de cada punto de muestreo, según el diagrama figura 2, de este capítulo, se tiene previo al anillo de distribución 11 puntos de mue el pretratamiento, 6 puntos de control y</li> <li>4. Análisis diario en los puntos de uso posteriores al anillo de distribución, 5 puntos de uso; el ensayo a determinar será el mismo realizado en la tabla 3.1 de este capítulo.</li> </ol>							
El informe y aprobación de los resultados dentro de las especificaciones, permite seguir a la fase 3							
<b>Fase 3.</b> Una vez aprobada la fase 2, revisado el informe y la consistencia de los resultados, se inicia la fase 3 cuyo seguimiento y evaluación se r durante 12 meses, con muestreos y ensayos que se rigen por un plan de muestreo semanal así:							
<b>*Criterio de muestreo semanal</b>							
Puntos del sistema	***Total de puntos de muestreo	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Total de puntos muestr
Pretratamiento	6	1	1	2	1	1	6
Tratamiento	4	1		1	1	1	4
Después del filtro de 0,22µ	1	1	1	1	1	1	1
**Puntos de uso	5	1	1	1	1	1	5
* Este plan se repite durante los 12 meses que dura la validación.							
**Durante esta fase se utiliza agua AUF para fabricación, que debe ser analizada como materia prima.							
*** Este plan permite evaluar en un mes, todos los puntos de muestreo y tenerlos controlados							
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Un informe que incluya las desviaciones, observadas en el período, incluida la justificación de la aceptación y el impacto en la función que continuar con la validación.</li> <li>2. El plan de muestreo rutinario, que mantiene el programa de garantía de calidad.</li> <li>3. El informe de la calificación de desempeño PQ, que ratifique la frecuencia del mantenimiento y limpieza del sistema, los cambios de repuestos y t actividades que forman parte de la rutina del sistema de purificación de agua,</li> </ol>							
Presentar el informe al departamento de Garantía de la Calidad -QA- o a quien corresponda según la estructura de gestión de calidad, para su re aprobación.							
El informe de PQ debe incluir al menos; la fecha de inicio del estudio, la fecha de finalización, las observaciones realizadas, los problemas encontrados información recogida, el resumen del informe de desviación, los resultados de las pruebas, los datos de las muestras (si procede), la ubicación de lc originales, otra información pertinente para el estudio y la conclusión sobre la validez de la calificación de desempeño.							
<b>Evaluación</b>							
Adjuntar todos los formularios de registro de datos cumplimentados y firmados.							
Realizar todos los cálculos y análisis estadísticos necesarios.							
Comparar con los criterios de aceptación.							
Preparar el Informe de Desviación incluyendo la justificación de la aceptación y el impacto en el desempeño.							
<b>Reporte.</b>							
<b>Preparar un Informe de calificación de desempeño (PQ):</b>							
Este debe incluir: fecha de inicio del estudio; fecha de finalización; observaciones realizadas; problemas encontrados; integridad de la información rec resumen del informe de desviación; resultados de cualquier prueba; ¿cumplen los resultados los criterios de aceptación; ubicación de los datos origina información pertinente para el estudio, y conclusiones sobre la validez del equipo/sistema							
Garantía de calidad (QA)revisará y aprobará el protocolo y el informe operacional (OQ)							
Los registros y el informe con las evidencias de esta fase.							
<b>Materiales, Equipos, Documentos</b>							
Se adjunta copia de: POE para operaciones normales del equipo o sistema bajo prueba (incluyendo formularios de registro de datos, gráficos, diagr materiales y equipos necesarios). Adjuntar copias.							
<b>Lista de POE:</b>							
Referenciar los POE específicos para las pruebas de desempeño (incluidos los formularios de registro de datos, gráficos, diagramas, materiales y necesarios, cálculos y análisis estadísticos que deben realizarse, especificaciones y criterios de aceptación predeterminados). Adjuntar copias de soport							
<b>Resultados de Calificación de Desempeño</b>							

**Semana\*\* 1**

Parámetro	Conductividad (µS/cm (a 25°C	Sólidos sedimentables (ppm)	Dureza cálcica y magnésica (ppm como CaCO3)	Cloro total (Entre 0,6 y ppm)	TOC (ppm)	Recuento de *m.a.	Determinación de Pseudomonas sp y E.coli
-----------	------------------------------	-----------------------------	---	-------------------------------	-----------	-------------------	--



ASS-AYC-IN35-INSTRUCTIVO PARA LA VALIDACIÓN DE LOS SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO

Código  
Versión  
Tipo  
Implementación  
Alcance  
Nivel de confidencialidad

Semana\*\* 1

Fecha		entre 50 y 300 µS/cm))			1,0) ppm como Cl)		Máx. UFC/ml	100
3-ene-22	A	240	280	160	0,3	NA	100	Ausentes
4-ene-22	B	223	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-ene-22	C	NA	140	NA	NA	NA	NA	NA
6-ene-22	D	NA	NA	23	NA	NA	NA	NA
7-ene-22	E	NA	NA		no detectable	NA	NA	NA
3-ene-22	F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Ausentes
4-ene-22	G	87	NA	NA	NA	NA	NA	Ausentes
5-ene-22	H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Ausentes
6-ene-22	I	1,5	NA	NA	NA	0,5	Ausente	Ausentes
7-ene-22	K	NA	NA	NA	NA	0,5	NA	Ausentes
3-ene-22	Punto de uso 1	1,5	25	Ausente	NA	0,35	3	Ausentes
4-ene-22	Punto de uso 2	2,1	18	Ausente	NA	0,47	8	Ausente
5-ene-22	Punto de uso 3	1,9	3	Ausente	NA	0,3	10	Ausente
6-ene-22	Punto de uso 4	1,78	10	Ausente	NA	0,4	9	Ausente
7-ene-22	Punto de uso 5	1,7	55	Ausente	NA	0,45	7	Ausente

\*m.a.: mesoaerobios

\*\*Este programa semanal se repite durante 50 semanas para cubrir los 12 meses de validación. El informe total se puede presentar como un anexo.

**Cálculos y análisis estadístico:** Se muestra como un modelo el tratamiento del parámetro **Conductividad, en el punto después de electrodesioniza**. Analizar la capacidad del proceso, que el proceso esté bajo control estadístico.

Cp = determina si el proceso es adecuado o no (capacidad del proceso). Especificación <sup>3</sup> 1.3

Cpk = determina la variabilidad del proceso (lo centrado del proceso con respecto a la media). Especificación <sup>3</sup> 1.3

Índice de capacidad del proceso:

$$Cp = \frac{ES - EI}{6s}$$

Datos obtenidos en un año

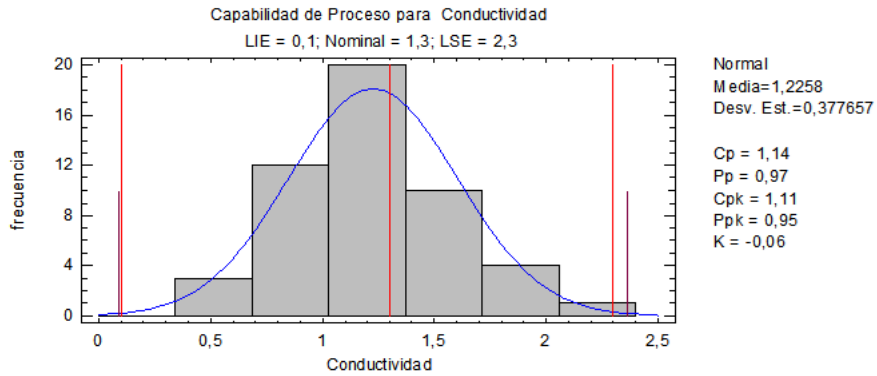
Semana #	Conductividad µS/cm	Semana #	Conductividad µS/cm	Semana #	Conductividad µS/cm
1	0,89	18	1,18	35	1,30
2	1,07	19	1,25	36	1,90
3	1,52	20	0,79	37	1,20
4	1,95	21	0,85	38	0,90
5	0,81	22	0,40	39	1,26
6	1,07	23	1,40	40	0,61
7	1,52	24	1,00	41	0,66
8	1,6	25	1,30	42	1,12
9	2,13	26	1,70	43	1,09
10	1,58	27	1,30	44	1,37
11	1,12	28	1,30	45	1,17
12	2,01	29	1,20	46	0,96
13	1,7	30	1,40	47	0,93
14	0,89	31	1,20	48	0,83
15	0,85	32	1,80	49	0,76
16	1,54	33	1,05	50	1,24
17	1,5	34	1,12	NA	NA

**Resultados de Análisis de Capacidad de Proceso (Individuales) – Cp con la variable Conductividad**

<b>Distribución: Normal</b>		<b>Límites 6,0 Sigma</b>	
Tamaño de muestra= 50		+3,0 sigma = 2,35877	
media = 1,2258		media = 1,225	
desv. est. = 0,37765		-3,0 sigma = 0,092828	
Especificaciones	Observados Fuera de especificaciones	Valor Z	Estimados fuera de especificaciones
LSE = 2,3	0,00%	2,84	0,22%
Nominal = 1,3	0,00%	0,2	
LIE = 0,1	0,00%	-2,98	0,14%
Total	0,00		0,37%

Este procedimiento está diseñado para comparar un conjunto de datos contra un conjunto de especificaciones. El objetivo del análisis es estimar la proporción de la población, de la cual proceden los datos, que queda fuera de los límites de especificación. En este caso, se ha ajustado una distribución Normal conjunto de 50 observaciones en la variable Conductividad.

Los gráficos muestran que los resultados, se encuentran normalizados y los gráficos de rango y tolerancia están dentro de las especificaciones.



Todos los valores se encuentran dentro del rango especificado

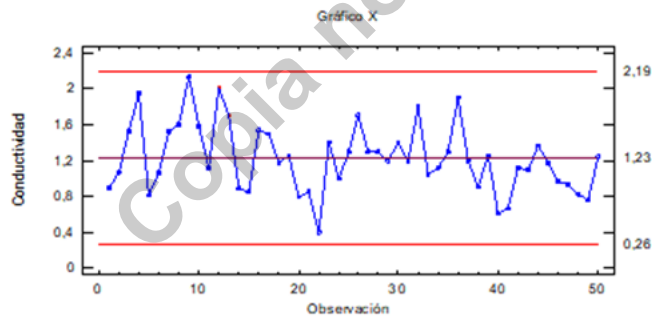
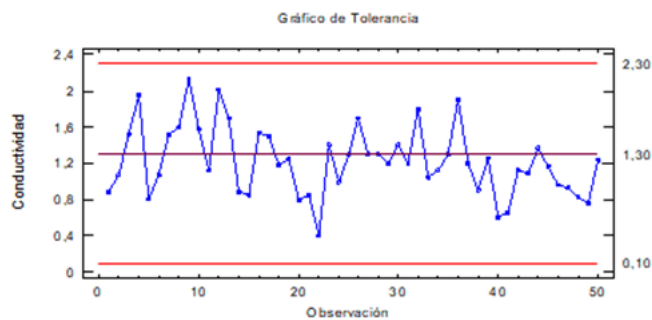


Gráfico de X y Y nos indica que los valores están dentro de especificación



Tolerancia

**Índice de Capacidad para Conductividad**

Especificaciones	Parámetro	Capacidad Corto plazo	Desempeño Largo plazo
------------------	-----------	-----------------------	-----------------------

LSE = 2,3 Nom = 1,3 LIE = 0,1	Sigma	0,321863	0,377657
	Cp/Pp	1,1392	0,970898
	Cpk/Ppk	1,11248	0,948126
	Cpk/Ppk (superior)	1,11248	0,948126
	Cpk/Ppk (inferior)	1,16592	0,99367
	K		-0,0618333
Con base en límites 6,0 sigma. La sigma de corto plazo se estimó a partir del rango móvil promedio			
<b>Intervalos de confianza del 95,0%</b>			
<b>Índice</b>	<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>	
Cp	0,914189	1,36377	
Pp	0,779129	1,16229	
Cpk	0,873632	1,35133	
Ppk	0,738904	1,15735	
K es igual a la media menos el valor nominal, dividida entre la mitad de la distancia entre las especificaciones. Puesto que K es igual a -0,0618333, l está localizada 6,18333% desde el centro de las especificaciones hacia el límite inferior de especificación. Los valores Cp y Cpk similares indican que el proceso es capaz de cumplir con las especificaciones y en el corto plazo está centrado, en el largo pl tendencia a valores inferiores a la media.			
<b>Índice de Capacidad para Conductividad</b>			
Especificaciones	<b>Límites de Tolerancia Normal para Conductividad</b>	<b>Límites de tolerancia del 95,0% para 99,73% población</b>	
LSE = 2,3 Nom = 1,3 LIE = 0,1	Distribución Normal Tamaño de muestra = 50 Media = 1,2056 Sigma = 0,398442	$\bar{y} \pm 3,64032$ sigma Superior: 2,65606 Inferior: -0,244855	
Asumiendo que la Conductividad procede de una distribución normal, los límites de tolerancia establecen que se puede estar 95,0% confiados en que de la distribución cae entre -0,244855 y 2,65606. Este intervalo se calcula tomando la media de los datos $\pm 3,64032$ veces la desviación estándar resultados pueden usarse como ayuda para seleccionar especificaciones razonables para su proceso.			
<b>CONCLUSIÓN:</b>			
Finalizada la calificación de las fases 1, 2 y 3, y analizados los resultados se concluye que el sistema es capaz de producir agua purificada p farmacéutico con reproducibilidad y dentro los límites establecidos en las especificaciones dadas por la USP vigente. Al finalizar la fase 3 de analizaron los resultados de los 12 meses, los resultados muestran un sistema estable, capaz de producir AUF dentro especificaciones requeridas, la frecuencia de mantenimiento, limpieza y regeneración y cambio de resinas, queda establecido como se hizo durante período de PQ, por tanto, se declara validado el sistema AUF.			
<b>Realizado por:</b>			<b>Fecha:</b>
<b>Verificado por:</b>			<b>Fecha:</b>
<b>Aprobado por:</b>			<b>Fecha:</b>

Fuente: Elaboración GTM

#### 4.3 Vapor

El vapor utilizado en la fabricación de productos farmacéuticos debe ser generado dentro de condiciones y requisitos de BPM. Este capítulo de generación del sistema de vapor, **Vapor limpio o vapor puro:** Se obtiene a partir de agua purificada, sin aditivos, se utiliza en procesos de esterilización. Se produce por equipos generadores de vapor.

**Vapor de servicio o vapor industrial.** Es producido en calderas a partir de agua con aditivos, (inhibidores de corrosión).

Esta diferencia entre uno y otro hace que se deba tener dos instalaciones diferentes que generan vapor de uno o de otro tipo.

El vapor cuando está en contacto con el producto se considera un sistema de apoyo crítico (servicio crítico), debe ser validado y su pureza debe ser igual a la calidad del agua c en contacto.

**Vapor de proceso.** Se designa así al vapor utilizado en algunos procesos como por ejemplo durante la esterilización con vapor, la limpieza de tuberías y materiales con vapor. Este capítulo cubre los aspectos relacionados con el sistema de vapor de generación in situ, que se utiliza en la industria farmacéutica para diferentes procesos.(23)

##### 4.3.1 Especificaciones

El vapor debe cumplir con los requisitos de calidad exigidos en las Farmacopeas oficiales para Colombia.

##### 4.3.2 Elección de un sistema de generación de vapor

###### 4.3.2.1 Vapor puro

El vapor puro, que, por definición, cumple con las especificaciones del agua para inyección, es el que utiliza para humidificar el sistema HVAC que provee el aire a las áreas limpi críticas en forma abierta y en algunos procesos cerrados, que se considere necesario porque haya algún riesgo de contaminación. También es de elección para procesos que producto. (25)

###### 4.3.2.2 Vapor industrial o de servicio

El vapor industrial(25), puede utilizarse para:

- Procesos donde el vapor no tiene contacto directo con el producto.
- Humidificar sistema HVAC que sirve a áreas limpias donde se realizan procesos no críticos en forma cerrada, sin riesgo de contaminación para el producto.
- Esterilización por vapor de cargas no porosas que no están en contacto con el producto.
- La limpieza general de equipos que no están en contacto con el producto.

###### 4.3.2.3 Procedimiento para obtener vapor limpio

Para la obtención de vapor limpio, se debe partir de agua purificada, sin aditivos, lo cual significa que el procedimiento debe incluir la verificación de las etapas de producción d del sistema de agua purificada.

###### 4.3.2.4 Calidad o título del vapor limpio

El título del vapor se refiere al contenido en humedad del vapor. Se expresa en porcentaje y se explica así:

- 0 representa 100% de agua.
- 1 representa 100% de vapor (es decir vapor seco saturado.)
- Un vapor de título 80 significa 80% de vapor saturado y 20% de agua.

#### 4.3.3. Validación de vapor limpio

El proceso para la obtención del vapor se inicia a partir de agua purificada para uso farmacéutico; por lo tanto, son pre-requisitos para la validación de vapor limpio, la califica agua purificada AUF (Anexos 13 al 16).

Los anexos 17, 18, 19 y 20 presentan un ejemplo para la validación del sistema de generación de vapor limpio.

#### ANEXOS DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE VAPOR LIMPIO.

Anexo 17. Registro de la calificación de diseño (DQ) del sistema de vapor limpio

Esta calificación es un ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

<b>Ejemplo de calificación del diseño DQ del sistema para Vapor limpio</b>	
<b>Protocolo de validación:</b> Calificación de Diseño sistema Vapor limpio	Código # 64
<b>Nombre y dirección del sitio:</b>	
<b>Protocolo escrito por:</b>	Fecha:
<b>Protocolo aprobado por:</b>	Fecha:
<b>Objetivo:</b> Garantizar que el diseño realizado se ajusta a las especificaciones y requerimientos de BPM y es adecuado a los requerimientos del usuario, para vapor	
<b>Verificación de la documentación del diseño:</b> Se verificó la documentación correspondiente a la descripción del equipo, el uso y el cumplimiento con los requisitos solicitados por el usuario. Se li documentos evaluados	
<b>Verificación de la documentación del diseño: Documentos evaluados:</b> Especificaciones funcionales, la adecuación a los requerimientos BPM Especificaciones técnicas de los equipos y componentes del sistema, ejemplo, el documento DQ agua purificada y la extensión al Vapor limpio, re presión en Pascales (Pa) y la capacidad del sistema en metros cúbicos por hora. Planos detallados Manual de operación y otros documentos que apliquen como certificados de calibración de instrumentos utilizados.	
<b>Especificaciones del diseño</b> El sistema debe proporcionar vapor limpio, que cumpla los requisitos de éste según las BPM	
<b>Reporte de calificación de diseño:</b> El equipo corresponde al diseño solicitado, los componentes, materiales de tubería, válvulas etc., filtros y clase de estos, son los convenido en el diseño	
<b>Resultado y Conclusión:</b> La revisión diseño cumple con los requerimientos del usuario, se da la aprobación para seguir a la etapa de instalación.	
<b>Registro.</b> Se anexa fotografías, certificados, planos y los documentos que se generan en esta etapa.	
<b>Verificado:</b>	Fecha:
<b>Aprobado:</b>	Fecha:

Anexo 18. Registro de calificación de instalación (IQ) del sistema de vapor limpio.

Esta calificación es un ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

<b>Ejemplo de calificación de la instalación: sistema de Vapor limpio</b>	
<b>Protocolo de validación:</b> calificación de instalación sistema de Vapor limpio	código # 56
<b>Nombre y dirección del sitio:</b>	
<b>Protocolo escrito por:</b>	Fecha:
<b>Protocolo aprobado por:</b>	Fecha:
<b>Objetivo:</b> Garantizar que los aspectos claves del sistema instalado se ajusta a las especificaciones de compra y a los requerimientos del usuario y e' documentada que sistema/equipo, cumple con los requerimientos de instalación.	
<b>Alcance:</b> Aplicar el protocolo IQ a los equipos y componentes de sistema de Vapor limpio.	
<b>Responsabilidad:</b> La persona encargada de validaciones es la responsable de la aplicación del protocolo de IQ y la persona encargada de Garantía de la calidad es resp por la revisión y aprobación del protocolo IQ.	
Nombre Sistema / Equipo: Equipo para obtener vapor limpio para uso farmacéutico Código No. Vapor 77	
<b>Descripción y componentes principales del sistema de Vapor limpio</b> El equipo generador de vapor está conformado por: Una caldera compacta, construida en acero inoxidable que recibe agua purificada para uso farmacéutico Un quemador que envía el calor, a través de los tubos de la caldera. Una válvula de interrupción o de corona que aísla la caldera y su presión de vapor del proceso o de la planta. Un sistema de purga de fondo manual, que se usa para eliminar los sólidos totales disueltos Control de nivel del agua en la caldera Purgador de vapor termodinámico, para eliminar el condensado de las tuberías	

<b>Ejemplo de calificación de la instalación: sistema de Vapor limpio</b>	
Pruebas a realizar	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Soldaduras: revisar.</li> <li>Drenabilidad: se debe tener una pendiente que garantice la drenabilidad para evitar la formación de biofilm.</li> </ul>	
Criterio de decisión: Las conexiones al colector principal se hacen por la parte superior del mismo en los tramos horizontales. Debe tener sistema de purga en la línea horizontal para eliminar los condensados en las bajantes, en los verticales, medidas para asegurar que no hay ni estancamiento, que produciría una contaminación microbiológica.	
Estanqueidad: verificar que no presenta fugas. Puede ser con certificados del proveedor.	
Informe de desviación y descripción de la desviación: N.A.	
Justificación de la aceptación de la desviación: N.A.	
Impacto en el funcionamiento: N.A.	
Reporte de calificación:	
Resultados La calificación de instalación está correcta. Se aprueba	
Limpieza y pasivación:	
Demostrar que toda la instalación ha sido limpiada y pasivada de acuerdo con los POEs establecidos.	
<b>Conclusión:</b> Las actividades realizadas en torno a la calificación de instalación fueron exitosas y se aprueba ésta. Las condiciones físicas del área donde se encuentra ubicado el sistema de purificación de agua, la generación de vapor limpio y la distribución, están diseñadas de manera tal que permite su limpieza y mantenimiento. Se pasa a la calificación de operación	
Informe escrito por:	Fecha:
Aprobado por Garantía de Calidad QA	Fecha:
Fuente: Elaboración GTM	

Anexo 19. Registro de calificación de operación (OQ) del sistema de vapor limpio  
 Esta calificación es un ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

<b>Ejemplo de calificación de Operación OQ</b>	
<b>Protocolo de validación:</b> calificación de Operación sistema vapor limpio	Código # 56
<b>Nombre y dirección del sitio:</b>	
<b>Protocolo escrito por:</b>	Fecha:
<b>Protocolo aprobado por:</b>	Fecha:
<b>Objetivo</b>	
Verificar el correcto funcionamiento (OQ) del sistema de Vapor limpio	
<b>Alcance</b>	
Evidenciar que el funcionamiento del equipo generador de Vapor, que opera conforme a las especificaciones y a los rangos de trabajo definidos por el cuando trabaja en las condiciones normales de operación.	
<b>Responsabilidad</b>	
La persona responsable de operar el sistema/equipo realizará la calificación y registrará la información. El supervisor supervisará el estudio, veri finalización de los registros, redactará el informe de desviación y el informe de calificación operacional (OQ)	
Garantía de calidad revisará y aprobará el protocolo y el informe de la calificación de Operación -OQ-	
<b>Reporte.</b>	
QA revisará y aprobará el protocolo operacional OQ y el informe OQ	
<b>Descripción del equipo.</b> Verificar el documento descrito en la calificación de instalación.	
<b>Componentes principales.</b> Hacer un listado y cuando aplique indicar el código de inventario de la empresa	
<b>Verificar los servicios de apoyo</b> necesarios para instalar el equipo por ejemplo, tuberías, conexiones, suministro de agua	
<b>Verificar la calibración de los equipos de medición, del sistema de vapor limpio:</b> Se verificó los certificados de calibración, que aplican, están con se deja registro de esta verificación.	
<b>Procedimiento:</b>	
La calificación operacional del vapor, se realizó con un seguimiento diario durante 5 días consecutivos, se registró la apertura de todas las válvulas e simultánea, y la presión se mantuvo en el valor inicial, tomando muestras en cada punto de muestreo. La calidad del vapor, tomando muestras en cada de muestreo, para determinar conductividad y contaminación microbiana dio resultados cumpliendo las especificaciones establecidas.	
<b>Informe de calificación Operacional</b>	
Al final de este seguimiento, 5 días, se analizan los resultados y se observa que el vapor cumple con los requerimientos normativos.	
<b>Concepto de calificación:</b>	
Después de verificar el funcionamiento del equipo se concluye que la calificación de operación está aprobada y se pasa a la fase siguiente califica desempeño.	
<b>Conclusión del OQ:</b>	
Se aprueba la calificación de operación del sistema generador de Vapor, las válvulas se abrieron en 3 puntos de uso, sin que cayera la presión, los re: microbiológicos indican que se mantiene la calidad de vapor limpio.	
<b>Realizado por:</b>	Fecha:
<b>Verificado por:</b>	Fecha:
<b>Aprobado por:</b>	Fecha:
Fuente: Elaboración GTM	

Anexo 20. Registro de calificación de desempeño (PQ) del sistema de vapor limpio.  
 Esta calificación es un ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

<b>Ejemplo de calificación del desempeño PQ</b>	
<b>Protocolo de validación:</b> calificación de Desempeño sistema agua para uso farmacéutico	Código # 55
<b>Nombre y dirección del sitio:</b>	
<b>Protocolo escrito por:</b>	Fecha:
<b>Protocolo aprobado por:</b>	Fecha:
<b>Objetivo</b>	
Determinar que los sistemas/equipos funcionan según lo previsto, ejecutando repetidamente el proceso.	

<b>Ejemplo de calificación del desempeño PQ</b>			
<b>Alcance</b> Se realizará después de que se haya completado y aprobado la calificación de Instalación (IQ) y Operación (OQ). La validación del vapor PQ se realiza, con el equipo funcionando normalmente, durante tres semanas, evaluando los puntos de uso del vapor y la cal agua de alimentación. El número de muestras será las suficientes para obtener datos que permitan realizar un análisis estadístico.			
<b>Responsabilidad</b> La persona responsable de operar el sistema o equipo realizará la calificación y registrará la información. El supervisor supervisará el estudio, veri finalización de los registros y escribirá el Informe de Desviación y el Informe de calificación de Desempeño. Garantía de calidad revisará y aprobará el Protocolo e Informe de calificación de Desempeño			
<b>Descripción:</b> El proceso de obtención del vapor está descrito en la calificación de operación			
<b>Componentes principales.</b> Los componentes principales del equipo se registraron en la calificación de operación.			
<b>Descripción de los servicios de apoyo.</b> Las tuberías, conexiones, suministro de agua de inicio del proceso se encuentran registrados en la calificación de operación.			
<b>Procedimiento:</b> Para la validación del sistema vapor, se ejecuta el procedimiento normal de toma de muestra, se registran todos los datos obtenidos y cualquier desvia procedimiento, que ocurra durante esta etapa. <b>El tiempo de muestreo</b> es de dos semanas consecutivas, con muestreo diario en los puntos de uso del sistema. Los ensayos a realizar son: Conductividad por triplicado en cada muestreo, criterio de decisión $\leq 2,3 \mu\text{S/cm}$ a $25^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ Microbiológico una vez por semana verificar ausencia de microorganismos termodúricos.			
<b>Tabular los datos obtenidos</b> , verificar las desviaciones y si aplica hacer en análisis de capacidad del proceso, o las desviaciones ocurridas durante el PQ. . Presentar el informe al departamento de garantía de la Calidad -QA- o a quien corresponda según la estructura de gestión de calidad, para su re aprobación.			
<b>Reporte.</b> <b>Preparar un Informe de calificación de desempeño (PQ):</b> El informe de PQ que incluya: la fecha de inicio del estudio, la fecha de finalización, las observaciones realizadas, los problemas encontrados, información recogida, el resumen del informe de desviación, los resultados de las pruebas, los datos de las muestras (si procede), la ubicación de l originales, otra información pertinente para el estudio y la conclusión sobre la validez de la calificación de desempeño.			
<b>Referenciar los POE</b> específicos para las pruebas de desempeño (incluidos los formularios de registro de datos, gráficos, diagramas, materiales y necesarios, cálculos y análisis estadísticos que deben realizarse, especificaciones y criterios de aceptación predeterminados). Adjuntar copias de soport			
<b>Resultados.</b> Se adjuntan los resultados			
<b>Realizado por:</b>		<b>Fecha:</b>	
<b>Verificado por:</b>		<b>Fecha:</b>	
<b>Aprobado por:</b>		<b>Fecha:</b>	
<b>Tabla 1.</b> (Anexo 4, capítulo 4) Sugerencia de título: Resultados			
<b>Prueba realizada</b>	<b>Registro de datos individuales</b>	<b>Promedio</b>	<b>Fecha</b>
<b>Conductividad:</b> Control de sólidos disueltos	1,0	0,6 /25 mediciones	10 de junio de 2023
<b>Control del nivel del agua</b>	Visual	cumple	10 de junio de 2023
<b>Prueba de endotoxina bacteriana</b>	Valores < a 0,25 UE/ml	cumple	10 de junio de 2023

Fuente: Elaboración GTM

**5.DEFINICIONES Y ABREVIATURAS**

- BPI: Buenas Prácticas de Ingeniería.
- BPM: Buenas Prácticas de Manufactura.
- CC: control de la calidad.
- COB: banco transversal.
- ECSPP: El Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas.
- FE: Farmacopea Europea.
- FM: fórmula maestra.
- GC: garantía de la calidad.
- HEPA: Filtro de partículas de alta eficiencia.
- HR: humedad relativa.
- HVAC: sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado.
- MAL: esclusa de aire de material.
- MO & M = Manuales Operación & Mantenimiento.
- OC: operaciones de calidad.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- POE: procedimientos de operación estandarizados.
- SAC: Sistemas de Apoyo Crítico
- URS: requisitos del usuario.
- USP: Farmacopea de los Estados Unidos.
- W/ h: almacén.
- WPU: Agua para uso farmacéutico

Las definiciones dadas, aplican en el contexto de esta guía, en otro contexto podrían tener otro significado.

Las definiciones en esta guía son correspondientes con las presentadas por la OMS e INVIMA en la Resolución 001160 de 2016 y en OMS en el Anexo 1 del informe 32

- Aceite:** mezcla de hidrocarburos compuesta de seis o más átomos de carbono (C6+).
- Aerosol:** suspensión en un medio gaseoso de partículas sólidas, partículas líquidas o partículas sólidas y líquidas con velocidad de caída/velocidad de sedimentación insignifica
- Aire comprimido:** aire cuyo volumen ha sido disminuido por compresión para utilizarlo al expandirse.

**Análisis de riesgo:** la estimación del riesgo asociado a los peligros identificados

**Área limpia (clean room):** área (o sala) con un control ambiental definido de la contaminación microbiana y de partículas, construida y utilizada de tal manera que reduzca la retención de contaminantes dentro del área.

**Área controlada (área clasificada):** un área o una zona de la instalación en la que se definen, controlen y supervisen procedimientos y parámetros ambientales específicos, para evitar la degradación, contaminación o contaminación cruzada del producto.

**Área controlada no clasificada:** área donde se controlan algunas condiciones ambientales u otros atributos (como la temperatura), pero el área no tiene clasificación de sala limpia.

**Atributo de calidad crítica:** una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe estar dentro de un límite, rango o distribución adecuados para el producto deseado.

**Buenas prácticas de ingeniería (BPI):** métodos y estándares de ingeniería establecidos que se aplican durante todo el ciclo de vida del proyecto para ofrecer soluciones adecuadas.

**Buenas Prácticas de Manufactura (BPM):** según el informe 37, 2,1, las buenas prácticas de manufactura son la parte del sistema de garantía de calidad que garantiza que los procesos sean consistentemente y controlados con los estándares de calidad apropiados para su uso y requeridos por la autorización de comercialización.

**Contaminación:** introducción no deseada de impurezas de naturaleza química o microbiana, o de materia extraña, dentro o sobre un material de partida o intermedio, durante el envasado, embalaje o el re embalaje, el almacenamiento o el transporte.

**Contaminación cruzada:** contaminación de un material de partida, producto intermedio o producto acabado con otro material o material de partida durante la producción.

**Contención:** un proceso o dispositivo para contener producto, polvo o contaminantes en una zona, evitando que se escape a otra zona.

**Control de Cambios:** un sistema formal mediante el cual las personas autorizadas revisan los cambios propuestos que podrían afectar un estado validado. La intención es de asegurar que el sistema se mantenga en un estado validado.

**Control de riesgo:** el intercambio de información acerca del riesgo y la gestión del riesgo entre quien toma las decisiones y otros interesados.

**Criterio de aceptación:** el criterio de aceptación define los requisitos de un usuario, para que un equipo, producto, servicio o sistema, sea aceptado por el usuario dentro de un nivel de riesgo.

**Calificación:** la calificación es la planificación, realización y registro de las pruebas de los equipos y un sistema, que forma parte del proceso validado, para demostrar que funcionan de acuerdo con los requisitos.

**Calificación de diseño (DQ):** es la verificación documentada de documentos de planificación y especificaciones técnicas para la conformidad del diseño con el proceso, la fabricación y los requisitos.

**Calificación de la instalación (IQ):** verificación documentada de que los locales, el sistema HVAC, los servicios públicos de apoyo y el equipo se han construido e instalados de acuerdo con las especificaciones de diseño aprobadas.

**Calificación operativa (OQ):** es la prueba documental para verificar que el equipo funciona de acuerdo con sus especificaciones de diseño en su rango de funcionamiento normal en todos los rangos de operación previstos.

**Calificación de desempeño (PQ):** es la verificación documentada de que el proceso y/o el proceso total relacionado con el sistema funciona según lo previsto en todos los rangos de operación.

**Diferencial de presión entre dos puntos:** es la diferencia de presión entre un espacio cerrado y un punto de referencia independiente, o la diferencia de presión entre dos espacios.

**Evaluación del riesgo:** la comparación del riesgo estimado con criterios de riesgo determinado utilizando una escala cuantitativa o cualitativa para determinar la importancia del riesgo.

**Gestión de riesgos para la calidad:** un proceso sistemático para la valoración, la comunicación de control y la revisión de los riesgos para la calidad del producto farmacéutico.

**Identificación del riesgo:** el uso sistemático de la información para identificar las fuentes potenciales de daño (peligros) que se refieren a la cuestión del riesgo o la descripción del riesgo.

**Límite de acción:** el límite de acción se alcanza cuando se han superado los criterios de aceptación de un parámetro crítico. Los resultados fuera de estos límites requieren acciones específicas.

**Límite de alerta:** el límite de alerta se alcanza cuando se supera el rango de funcionamiento normal de un parámetro crítico, lo que indica que pueden ser necesarias medidas preventivas.

**Límites de operación:** los valores mínimos y/o máximos que garantizarán el cumplimiento de los requisitos de producto y seguridad.

**Modo de Falla:** diferentes maneras que un proceso o subproceso pueden dejar de proporcionar el resultado esperado.

**Parámetro o componente no crítico:** un parámetro o componente de procesamiento dentro de un sistema cuyo funcionamiento, contacto, control de datos, alarma o fallo tendría un impacto en la calidad del producto.

**Parámetro de proceso crítico de calidad:** un parámetro de proceso que podría tener un impacto en el atributo crítico de calidad.

**Plan Maestro de Validación (PMV):** es un documento de alto nivel que establece un plan de validación general para todo el proyecto, y es utilizado como guía por el equipo de validación y de recursos.

**Presión de punto de rocío:** presión especificada del aire al punto de rocío.

**Presión parcial del vapor de agua vs. Humedad relativa:** relación entre la presión parcial del vapor de agua y su presión de saturación a la misma temperatura.

**Protocolo de validación (o plan) (VP):** un documento que describe las actividades que deben realizarse en una validación, incluyendo los criterios de aceptación para la fabricación o una parte del mismo, para uso rutinario.

**Punto de rocío:** temperatura a la que el vapor de agua comienza a condensarse.

**Recuperación:** se llevan a cabo pruebas de recuperación o limpieza de las salas para determinar si la instalación es capaz de volver a un nivel de limpieza específico dentro de un tiempo después de haber estado expuesto brevemente a una fuente de partículas en suspensión en el aire.

**Riesgo:** combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la severidad del mismo.

**Unidad Manejadora de aire (UMA):** la unidad de manejo de aire sirve para acondicionar el aire y proporcionar el movimiento de aire requerido dentro de una instalación.

**Validación:** el acto documentado para demostrar que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema realmente conduce a los resultados esperados.

**Valoración de riesgo:** es la identificación de peligros y la evaluación de los riesgos asociados con la exposición a estos peligros.

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
Sahin Oswaldo Ochoa Delgado Profesional Universitario Grupo Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos Fecha de elaboración: 03/03/2026	Claudia Lisana Arevalo Torrado Coordinador Grupo Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos María Fernanda Ríos Barrera Profesional Especializado Grupo Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos Kelly Jhojana Herrera Quintero Profesional Especializado Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos Jeisson David Martínez Pinzón Profesional Especializado Grupo de Gestión y Mejoramiento Organizacional Fecha de revisión: 27/03/2026	Sandra Maria Montoya Escobar Director de Medicamentos y Productos Biológicos Fecha de aprobación: 26/04/2026

Este documento ha sido visto 2 veces