



# **GUÍA PARA LA VALIDACIÓN DE LOS SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO**

## Índice de Contenido

|   |    |
|---|----|
| Índice de figuras .....   | 5  |
| Índice de tablas .....  | 6  |
| Introducción .....  | 7  |
| ABREVIATURAS .....  | 8  |
| GLOSARIO .....  | 9  |
| 1 Capítulo 1. Calificación de los sistemas de apoyo crítico (SAC): HVAC, Aire comprimido, Nitrógeno, Agua y Vapor ..... | 13 |
| 1.1 Organización y planificación .....  | 14 |
| 1.2 Recalificación .....  | 15 |
| 1.3 Calificación de sistemas y equipos "en uso" .....   | 15 |
| 1.4 Etapas y consideraciones para la calificación de Sistemas de Apoyo Crítico (SAC).....                               | 15 |
| 1.4.1 Especificaciones de los requisitos del usuario (URS) .....  | 15 |
| 1.4.2 La calificación de diseño (DQ).....   | 16 |
| 1.4.3 Prueba de aceptación de fábrica (FAT) .....   | 16 |
| 1.4.4 Prueba de aceptación de sitio (SAT) .....   | 16 |
| 1.4.5 La calificación de instalación (IQ) .....   | 16 |
| 1.4.6 La calificación operacional (OQ).....   | 16 |
| 1.4.7 Calificación de desempeño (PQ) .....  | 17 |
| 1.4.8 Calibración y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos.....                                     | 17 |
| 1.5 Documentos relacionados con la calificación.....  | 17 |
| 1.6 Plan maestro de validación (PMV).....   | 17 |
| 1.7 Registros de validación .....   | 18 |
| 1.8 Protocolos de calificación y validación.....  | 18 |
| 1.9 Informes de calificación .....  | 19 |
| 1.10 Mantenimiento.....   | 20 |
| 1.11 Evaluación y gestión de riesgos ( <i>QRM siglas en inglés</i> ).....   | 20 |
| 2 Capítulo 2. Validación del Sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado. (HVAC)24                         |    |
| 2.1 Validación del sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC). .....                               | 24 |
| Anexos de validación del sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC). .....                         | 32 |
| Anexo 1. Registro de la calificación de diseño (DQ) del sistema HVAC.....   | 32 |
| Anexo 2. Registro calificación de instalación (IQ) del sistema HVAC.....  | 34 |
| Anexo 3. Registro de calificación de operación (OQ) sistema HVAC.....   | 38 |

Anexo 4. Calificación de desempeño (PQ) del Sistema HVAC ..... 43

3 Capítulo 3. Validación del Sistema de Aire Comprimido y Nitrógeno ..... 46

3.1 Aire Comprimido..... 46

3.1.1 Consideraciones para la calificación y validación del sistema ..... 46

3.1.1.1 Identificación de contaminantes del aire comprimido. .... 46

3.1.1.2 Parámetros y procedimientos de ensayo ..... 50

3.1.2 Validación del sistema de aire comprimido..... 52

Anexos de validación del sistema de aire comprimido..... 53

Anexo 5. Registro de la calificación de diseño (DQ) del sistema de aire comprimido..... 53

Anexo 6. Registro de calificación de instalación (IQ) del sistema de aire comprimido..... 55

Anexo 7. Registro de calificación de operación (OQ) del sistema de aire comprimido..... 58

Anexo 8. Calificación de desempeño (PQ) del sistema de aire comprimido..... 60

3.2 Nitrógeno..... 63

3.2.1 Especificaciones..... 63

3.2.2 Validación del sistema de generación de nitrógeno..... 63

Anexos de validación del sistema generador nitrógeno..... 64

Anexo 9. Registro de la calificación de diseño (DQ) del sistema de nitrógeno..... 64

Anexo 10. Registro calificación de instalación (IQ) del sistema generador de nitrógeno..... 65

Anexo 11. Registro de calificación de operación (OQ), del sistema generador de nitrógeno. .... 67

Anexo 12. Calificación de desempeño (PQ) del sistema de generación de nitrógeno..... 69

4 Capítulo 4. Validación del sistema de agua purificada (AUF) y vapor para uso farmacéutico72

4.1 Agua para inyección ..... 72

4.2 Agua Purificada para uso farmacéutico ..... 72

4.2.1 Calificación del sistema de agua para uso farmacéutico ..... 72

4.2.2 Diagrama de flujo del sistema de agua..... 73

4.2.3 Validación del sistema de agua ..... 74

4.2.4 Plan de trabajo ..... 76

4.2.4.1 Fase 1..... 77

4.2.4.2 Fase 2..... 77

4.2.4.3 Fase 3..... 77

4.2.5 Monitoreo continuo del sistema ..... 78

4.2.6 Mantenimiento de los sistemas de agua..... 78

4.2.7 Mantenimiento del estado validado. .... 79

Anexos de validación del sistema de agua para uso farmacéutico ..... 80

|   |     |
|---|-----|
| Anexo 13. Registro de la calificación de diseño (DQ) del sistema AUF .....              | 80  |
| Anexo 14. Registro de calificación de instalación (IQ) para el sistema AUF .....        | 82  |
| Anexo 15. Registro de calificación de operacional (OQ) para el sistema AUF .....        | 85  |
| Anexo 16. Registro de calificación de desempeño (PQ) para el sistema AUF .....          | 92  |
| 4.3 Vapor.....  | 101 |
| 4.3.1 Especificaciones.....   | 101 |
| 4.3.2 Elección de un sistema de generación de vapor.....                                | 101 |
| 4.3.2.1 Vapor puro.....   | 101 |
| 4.3.2.2 Vapor industrial o de servicio .....  | 101 |
| 4.3.2.3 Procedimiento para obtener vapor limpio.....                                    | 102 |
| 4.3.2.4 Calidad o título del vapor limpio .....   | 102 |
| 4.3.3 Validación de vapor limpio.....   | 102 |
| Anexos de validación del sistema de vapor limpio. ....                                  | 103 |
| Anexo 17. Registro de la calificación de diseño (DQ) del sistema de vapor limpio.....   | 103 |
| Anexo 18. Registro de calificación de instalación (IQ) del sistema de vapor limpio..... | 104 |
| Anexo 19. Registro de calificación de operación (OQ) del sistema de vapor limpio .....  | 106 |
| Anexo 20. Registro de calificación de desempeño (PQ) del sistema de vapor limpio.....   | 108 |
| Bibliografía .....  | 110 |

## Índice de figuras

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Diagrama conceptual de validación de un Sistema Crítico SAC. ....  | 14 |
| Figura 2. Sistema de producción de agua purificada con ósmosis reversa en un solo paso y electrodesionización..... | 73 |

## Índice de tablas

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1. Análisis de riesgo.....  | 20 |
| Tabla 2. Renovaciones por hora.....   | 26 |
| Tabla 3. Concentración (conteo) de partículas no viables. En reposo.....  | 27 |
| Tabla 4. Evaluación estadística del conteo de partículas.....   | 27 |
| Tabla 5. Diferencial de presión y direccionamiento de flujo entre áreas.....  | 29 |
| Tabla 6. Determinación de la integridad de los filtros HEPA. ....   | 30 |
| Tabla 7. Parámetros de calidad del aire comprimido considerando partículas no viables según ISO 8573-1:2010. ....             | 47 |
| Tabla 8. Ejemplo 1. Clasificación de aire por contaminantes según ISO 8573-1 (Clase [4: 1: 2:]).                              | 48 |
| Tabla 9. Ejemplo 2. Clasificación de aire por contaminantes según ISO 8573-1 (Clase [1: 2: 1:]).                              | 50 |
| Tabla 10. Consideraciones relativas a los parámetros y procedimientos de ensayo para filtros y componentes contaminantes..... | 51 |
| Tabla 11. Ensayos en cada punto de muestreo. ....   | 74 |

## Introducción

Los sistemas de apoyo crítico (SAC), son un componente fundamental dentro de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) en la industria farmacéutica. Son sistemas cuyas fallas puede tener un impacto 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 adecuado funcionamiento de los SAC 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 requiere que los sistemas estén previamente calificados.

La presente guía es un documento orientador para la industria farmacéutica y presenta una alternativa para efectuar validaciones de SAC. Otras alternativas pueden ser utilizadas siempre y cuando satisfagan las regulaciones vigentes.

## Objetivo

La presente guía busca brindar orientaciones que faciliten la implementación de la validación de los SAC en la industria farmacéutica, teniendo como referencia lo establecido en la Resolución 1160 del 6 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 14644 (10), las normas ICH Q9, (11) las farmacopeas oficiales para Colombia y las guías PICs.

## Alcance

Esta guía abarcará la validación de los sistemas HVAC, aire comprimido, nitrógeno, agua y vapor limpio empleados en la fabricación de medicamentos de síntesis química estériles y no estériles. Está 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 sistema.

## ABREVIATURAS

BPI: Buenas Prácticas de Ingeniería.

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura.

CC: control de la calidad.

COB: banco transversal.

ECSP: 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



## GLOSARIO

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 insignificante.

**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 introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.

**Área controlada (área clasificada):** un área o una zona de la instalación en la que se definan, controlen y supervisen procedimientos y parámetros ambientales específicos, incluidas las partículas viables e inviables, 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 garantizar la calidad del 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 y rentables.

**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 productos son producidos 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 la producción, el muestreo, 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 determinar la necesidad de acción que asegure 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 rango previamente definido.

**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 funcionará según lo previsto

**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, las BPM y los requisitos reglamentarios.

**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 instalado de conformidad con sus 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 y funciona según lo previsto 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 previstos.

**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 cerrados.

**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 en todo el ciclo de vida del producto.

**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 problema.

**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 requerirán acciones e investigaciones 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 correctivas para evitar que se alcance el límite de acción.

**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 tendrá un impacto indirecto o ningún 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 del proyecto para la planificación técnica 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 aprobación de un proceso de 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 período de tiempo limitado, 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.

## 1 Capítulo 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 abordarán en este capítulo.

En general, la calificación y la validación siguen principios subyacentes similares, sin embargo, el término "calificación" se utiliza para equipos y servicios; "validación", para procesos, sistemas, métodos de 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 vida del sistema que se califica, 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 plan maestro de validación (PMV) 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 14644-3 (1).

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; y sistemas de vapor; así como 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 deben considerar las situaciones más 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><br>(demostrar que el sistema hace lo que tiene que hacer) | <b>Etapas de la Validación</b> | <b>Documentación</b>                                      | Plan Maestro de validación PMV<br>Protocolo de Validación por cada equipo<br>Análisis de riesgo<br>Control de Cambios   |
|   |                                | <b>Calificación</b><br>(equipos, instalaciones, personal) | De Diseño DQ<br>De Instalación IQ<br>De Operación OQ<br>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, <b>definición de rangos y especificaciones para validación</b> , análisis e interpretación de datos, conclusiones revalidación |
|   |                                | <b>Certificación del estado validado</b>                  | Cuando la calificación y la validación, se hayan terminado y aprobado.  |

## 1.1 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:

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

## 1.2 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.

## 1.3 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 de funcionamiento y límites para variables críticas, calibración, mantenimiento preventivo, POEs que sirven como evidencia de la calificación de instalación, operación y desempeño, sólo se excluye el diseño.

## 1.4 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 de aceptación de fábrica (FAT) 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 simultáneo o combinadas, las etapas de IQ/OQ; o DQ/IQ cuando la planta está en funcionamiento y no se realizó DQ.

### 1.4.1 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 para identificar parámetros y/o 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 trata de validación de procesos, los URS, los hace la persona experta en la validación correspondiente.

Algunos puntos a 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.

#### 1.4.2 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 FAT y SAT para verificar la idoneidad del sistema, antes de iniciar las etapas posteriores de la calificación.

#### 1.4.3 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, sobre la base de los principios 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 conclusión antes del envío.

#### 1.4.4 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.

#### 1.4.5 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 piezas de repuesto y los detalles de los proveedores. Para los dispositivos de control y medición verificar la trazabilidad de calibración.

#### 1.4.6 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 "peores casos", e indican que:

- 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.



### 1.4.7 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 con las especificaciones de uso 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 partículas;
- Velocidad de aire unidireccional y pruebas de integridad de filtros HEPA.

### 1.4.8 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 ayudan a mantener vigente esta condición. Esta información es parte de los datos primarios que deben estar disponibles como soportes de la calificación y recalificación de los SAC.

## 1.5 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.
- Informes o reportes.

## 1.6 Plan maestro de validación (PMV)

Es un documento de alto nivel que sirve de guía para planificar y llevar a cabo las validaciones. Debe revisarse a intervalos regulares y mantenerse actualizado, de acuerdo con las BPM vigentes.

Tiene una estructura lógica y secuencial, en él se describen las directrices para la implementación y ejecución del programa de validación, calificación de los elementos del proceso, el cronograma de trabajo y las responsabilidades.

En el plan maestro de validación, se deben considerar aspectos como:

- El objetivo y el alcance.
- El análisis de riesgo y categorización del impacto.
- Los procesos a validar.

- Las estrategias de validación.
- Los recursos necesarios para realizar la validación.
- El programa y el cronograma de la validación, recalificación y revalidación.
- El plan de documentos y registros.
- Tipos de recalificación o tipos de revalidación, controles de cambio, mantenimiento del estado validado/calificado, entre otros.

## 1.7 Registros de validación

Se debe tener un registro:

- Que indique el historial y el estado de la calificación.
- La gestión de desviaciones.
- El control de cambios.
- La gestión de riesgos.
- La competencia de las personas que trabajan en validaciones (educación, capacitación y entrenamiento).
- Referencias.

## 1.8 Protocolos de calificación y validación

Deben existir protocolos de calificación y validación que describen la calificación y la validación que deben realizarse.

Como mínimo, incluirá la siguiente información:

- Un número de documento único y número de versión;
- El objetivo y el alcance;
- El lugar donde se realiza la validación;
- El personal responsable
- Referencia a los procedimientos operativos estándar aplicables;
- Descripción del sistema. Métodos vs. Equipos. Los equipos o instrumentos que vayan a utilizarse;
- Referencia a las normas, según proceda; la fase de validación o calificación;
- Los procesos y/o parámetros;
- Plan experimental;
- Requisitos de muestreo: tipo de muestreo, tamaño de muestra, cantidad de muestra, esquema de muestreo.
- Ensayo y seguimiento; recolección de datos, análisis de datos;
- Pruebas de resistencia, cuando proceda;
- Requisitos de calibración;
- Criterios de aceptación predeterminados para extraer conclusiones.
- Resultados.
- Control de cambios, desviaciones; adjuntos y referencia a los adjuntos, incluidos los datos de origen (cuando proceda) y
- Archivo y retención.

Debe hacerse una descripción del procedimiento de revisión, evaluación e interpretación de los resultados, incluida la aplicación de métodos estadísticos, cuando proceda.

El protocolo debe ser aprobado por personas responsables, incluida la unidad de calidad, antes de su uso. Cualquier modificación de un protocolo debe ser aprobada antes de la aplicación del cambio.

El protocolo debe ser ejecutado por personal capacitado. Deben conservarse los registros de la capacitación y evaluación.

Debería describirse la forma en que se analizarán los resultados.

Todos los POEs pertinentes para el funcionamiento, el mantenimiento y la calibración deben prepararse durante la calificación.

Se debería impartir capacitación a los operadores y mantener registros de capacitación

## 1.9 Informes de calificación

Debe haber informes escritos sobre la calificación y validación realizada.

Los informes deben reflejar los protocolos y procedimientos seguidos e incluir al menos:

- El título y el objetivo del estudio;
- 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, esto debe ser justificado. En caso 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 la vigilancia y el establecimiento 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 de la empresa.

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

### 1.10 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.

### 1.11 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 correctivas, para minimizar los riesgos 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 tener un conocimiento profundo del 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 que tienen impacto en el proceso 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 indica qué tan significativo es cada 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 acción | Responsable |
|--------------------|--------|-----------|--------------|-----------|----------|--|----------------|-------------|
|--------------------|--------|-----------|--------------|-----------|----------|--|----------------|-------------|

| Indicador asociado   | Riesgo   | Severidad | Probabilidad | Detección | Promedio | Evaluación de significancia (significativo cuando el promedio $\geq 2,3$ ) | Plan de acción  | Responsable                                       |
|--|--|-----------|--------------|-----------|----------|--|---|---|
| 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 control del agua al inicio del proceso, garantizar que cumpla con la condición de agua purificada AUF | La persona responsable de garantía de calidad     |
| 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 el programa actual de verificación   | Responsable de la calificación de áreas y equipos |
| Presencia de aceites en el aire comprimido   | Contaminación de los productos, con riesgo para el consumidor                      | 3         | 2            | 2         | 2,33     | Significativo  | Implementar filtros para retención de gases e hidrocarburos y pruebas para detección de aceites                   | Ingeniería, Calidad y Garantía de Calidad         |
| Presencia de partículas en el  | Material de las tuberías no sanitario,   | 3         | 1            | 1         | 1,7      | No significativo   | Revisar los materiales  | Ingeniería, Calidad y Garantía de                 |

| Indicador asociado  | Riesgo  | Severidad | Probabilidad | Detección | Promedio | Evaluación de significancia (significativo cuando el promedio $\geq 2,3$ ) | Plan de acción  | Responsable   |
|---|---|-----------|--------------|-----------|----------|--|---|---|
| aire comprimido en el punto de uso  | que desprende partículas. Filtración incorrecta o filtros en mal estado |           |              |           |          |  | de las tuberías al momento de compra. Verificar los filtros, colocar indicadores (manómetros) que indiquen cuando estén rotos o saturados | Calidad   |
| Control microbiológico a las salida de la lámpara UV, después de la electrode-ionización 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.                     | La persona responsable de la calificación de áreas y equipo |
| Válvula de purga de la caldera sin  | Se pueden acumular partículas   | 3         | 1            | 1         | 1,67     | No es Significativo  | Continuar con la  | La persona responsable de garantía                          |

| Indicador asociado                               | Riesgo   | Severidad | Probabilidad | Detección | Promedio | Evaluación de significancia (significativo cuando el promedio $\geq 2,3$ ) | Plan de acción  | Responsable                                   |
|--|--|-----------|--------------|-----------|----------|--|---|---|
| funcionamiento                                   | que dañan la caldera, se vuelve ineficiente y pierde vida útil el equipo |           |              |           |          |  | purga de la caldera diariamente.                              | de calidad                                    |
| 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 el programa de eliminación del condensado. | La persona responsable de garantía de calidad |

Fuente: Elaboración propia, basado en Anexo 2 (WHO Technical Report Series, No. 981, p. 79 a 80(4))

## 2 Capítulo 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 todos los requerimientos del usuario y 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 debe indicar la frecuencia de cada 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(3), además de lo establecido 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:**



- a) 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 de monitoreo de humedad debe ser calificado y los sensores de humedad calibrados.
- b) El sistema de transferencia de calor, secador químico o vapor húmedo, que está produciendo el aire controlado por humedad, no requiere calificación operativa.
- c) 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 calificación.
- d) 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 las condiciones particulares de cada fabricante.

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

- a) Alcance: este protocolo de validación cubrirá el sistema HVAC para áreas clasificadas como ISO 8 (clase D)(6).
- b) Objetivo: verificar la consistencia y fiabilidad del tratamiento de aire purificado para áreas clasificada ISO 8 (Clase D)(6).
- c) Responsables: el responsable de validaciones establecerá las prioridades de validaciones y verificará que todas las calificaciones y calibraciones necesarias, estén vigentes antes de iniciar este 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, procesos y procedimientos 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 PMV de manera semestral.

- 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 normal del proceso, con datos 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 Norma ISO 14644-1:2015(E)(6) 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 lote de equipos referentes, datos 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 área o cuartos limpios, cabinas de flujo laminar y cabinas de seguridad biológica. En un diagrama previamente dibujado del área, 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 procesan en una hoja de cálculo. El procedimiento debe indicar la metodología como de mide la velocidad del aire. Cada valor de velocidad reportado corresponde al promedio de los puntos medidos de manera simultánea (tabla 2).

El cálculo de las renovaciones está dado por la siguiente ecuación:

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

- 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   |

| Identificación del área  | Volumen (m3) | Especificación requerida para recambios/h, WHO Technical Report Series, No. 961, 2011. Annex 5(7). | Cambios |
|--|--------------|--|---------|
| 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 propia(7).

### 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 muestreo y volumen mínimo 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". Los resultados obtenidos se tratan 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 µm/ m3 | Resultados Partículas 1,0 µm/ m3 | Requerimiento partículas ≥0,5 µm / m3 | Requerimiento partículas ≥1,0 µm / 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<br>Esclusa medicamentos | 92.338                           | 20.975                           | 352.000                               | 83.200                                | ISO 7                           | SI     |

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

**Tabla 4. Evaluación estadística del conteo de partículas**

| Área | Tamaño | # de Muestras | Análisis estadístico, intervalo 95% |         |   |         |         |
|------|--------|---------------|-------------------------------------|---------|---|---------|---------|
|      |        |               | s                                   | LMD 95% | X | Inf (-) | Sup (+) |

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

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  
 $\bar{x}$ : Promedio de la muestra.

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

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 con la preestablecida en el 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 presión deben evidenciar la 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 (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 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    |

(\*)  $LMD = z (S/\sqrt{n})$ ; (.)  $x - LMD$ : límite inferior del intervalo; (+)  $x + LMD$ : límite superior del intervalo.

Fuente: Elaboración propia. 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 de flujo del aire en sentido positivo 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, con el fotómetro se realiza un 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 obturarla con silicona y se monitorea 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 mínima encontrada % | Lectura máxima encontrada % |                 |        |
| Filtro H.E.P.A.<br>Cuarto 4<br>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 propia. Basada en la norma ISO 14644-1(6)

**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 debe ser superior a 0,01 %
- 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 evaluado se declara validado. 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.

| <b>Ejemplo de calificación del diseño DQ del sistema HVAC para equipo nuevo</b>   |  |
|---|--|
| <b>Título:</b>  | <i>Verificación del diseño del sistema HVAC para área no estéril</i> |
| <b>Protocolo de validación:</b>   | <i>calificación de Diseño sistema HVAC código # 1</i>                |
| <b>Nombre y dirección del sitio:</b>  | <i>Área de líquidos no estériles.</i>                                |
| <b>Protocolo escrito por:</b><br>(Nombre completo y firma)  | Fecha:   |
|   |  |
| <b>Protocolo aprobado por:</b><br>(Nombre completo y firma)   | Fecha:   |
|   |  |
| <b>Objetivo:</b><br>Garantizar que el diseño realizado se ajusta a las especificaciones y requerimientos de BPM y es adecuado a los requerimientos del usuario  |  |
| <b>Verificación de la documentación del diseño:</b><br>Se verificó la documentación correspondiente a la descripción de la instalación y su uso, el cumplimiento con las especificaciones procedimientos de operación.<br>Instrucciones de mantenimiento.<br>Consideraciones de estructura y acabados del equipo.<br>Materiales, tuberías, válvulas, carcasas etc.  |  |
| <b>Revisar el Sistema/equipo, a calificar:</b><br>Se verificó planos de la instalación del equipo HVAC y componentes y los diagramas de flujo del sistema.  |  |
| <b>Especificaciones de diseño:</b><br>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.  |  |
| <b>Documentos evaluados:</b> <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>• 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> |  |
| <b>Reporte de calificación de diseño:</b><br>Se hace un resumen del funcionamiento del equipo, del sistema de tratamiento, sus componentes, acaba-  |  |



**Ejemplo de calificación del diseño DQ del sistema HVAC para equipo nuevo**

dos de los equipos, banco de filtros y si el filtro HEPA 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 etapa de instalación.

|                        |   |        |
|------------------------|---|--------|
| <b>Verificado por:</b> | Encargado de recibir el equipo o en quien se delegue (Nombre completo y firma). | Fecha: |
|                        |   |        |
| <b>Aprobado por:</b>   | 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:

- Se verifican y adjuntan las especificaciones técnicas de los equipos y componentes del sistema,
- Se adjuntan detallados si existen, o fotografías o un diagrama que evidencien la estructura del equipo
- Manuales y otros documentos como por ejemplo el programa de mantenimiento

**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 etapa de instalación.

|                        |  |        |
|------------------------|--|--------|
| <b>Verificado por:</b> | Encargado de validaciones (Nombre completo y firma). | Fecha: |
|                        |  |        |
| <b>Aprobado por:</b>   | 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.

| <b>Ejemplo de calificación de la instalación: sistema HVAC para área no estéril</b>  |  |
|--|--|
| <b>Título:</b>   | <i>calificación de la instalación: sistema HVAC para área no estéril</i> |
| <b>Protocolo de validación:</b>  | <i>calificación de instalación sistema HVAC código # 2</i>               |
| <b>Nombre y dirección del sitio:</b>   | <i>Área de líquidos no estériles.</i>                                    |
| <b>Protocolo escrito por:</b><br>(Nombre completo y firma).  | Fecha:   |
|  |  |
| <b>Protocolo aprobado por:</b><br>(Nombre completo y firma).   | Fecha:   |
|  |  |
| <b>Objetivo:</b><br>Garantizar que el sistema instalado se ajusta a las especificaciones de compra y a los requerimientos del usuario y evidencia documentada que sistema/equipo, cumple con los requerimientos de instalación.  |  |
| <b>Equipo:</b>   | <i>UMA LAB # 45</i>  |
| <b>Alcance:</b><br>Aplicar el protocolo IQ a los equipos, sistemas e instrumentos que conforman el sistema HVAC.   |  |
| <b>Responsabilidad:</b><br>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 responsable por la revisión y aprobación del protocolo IQ.  |  |
| <b>Descripción del sistema/equipo que se está instalando:</b><br>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 equipo de 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 HEPA. El retorno y extracción de aire se realiza por medio de rejillas tipo persiana. |  |

### Componentes principales de la UMA (lista de chequeo):

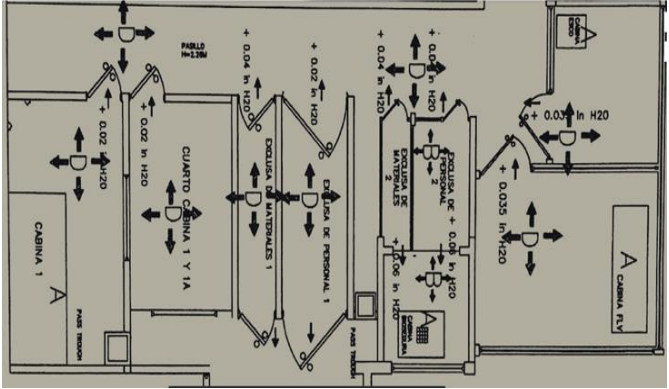
| <b>Ejemplo:</b>   |                   |
|-------------------|-------------------|
| Marca             | IP ambiental.     |
| Filtros 30 %- 35% | Eficiencia ASHRAE |
| Filtros 65%       | Eficiencia ASHRAE |

| <b>Ejemplo de calificación de la instalación: sistema HVAC para área no estéril</b>   |                |
|---|----------------|
| Filtros 90 %- 95%   | Código No. 017 |
| Ventilador centrífugo   | Código No. 018 |
| Serpentín de enfriamiento   | Código No. 019 |
| Rejillas- difusores   | Código No, 020 |
| <p><b>Ductos y accesorios:</b><br/>           Conductos en lámina de poliuretano reforzado, recubierto en su interior y exterior por una capa de foil de aluminio.<br/>           Codos y transiciones, aislados con fibra de vidrio o foil de aluminio.</p>  |                |
| <p><b>Servicios de apoyo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberías</li> <li>• Conexiones eléctricas.</li> <li>• Suministro de agua potable...etc.</li> </ul>   |                |
| 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   |                |
| <p><b>Sistema eléctrico:</b><br/>           El sistema eléctrico y de control lo conforma un tablero normalizado, protecciones cortacircuitos, variador de velocidad, contactores, transformador y cableado</p>   |                |
| <p><b>Acometida eléctrica:</b><br/>           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 equipos de manejo de aire.</p>  |                |
| <p><b>Sistema de presión diferencial, tiene monitoreo tanto para filtros como para áreas:</b><br/>           El monitoreo está compuesto por un tablero con manómetro diferencial Magnehelic marca Dwyer del tipo análogo de 0.0" a 0.25" inH2O.<br/>           Sondas neumáticas a las áreas.<br/>           Racores en bronce.<br/>           Un manómetro diferencial Magnehelic marca Dwyer del tipo análogo de 0.0 a 2.0".<br/>           Mangueras neumáticas a las etapas de filtrado y racores en bronce.</p>   |                |
| <p><b>Procedimiento:</b><br/>           Se verifica que todo el sistema instalado y sus componentes se encuentren correctamente instalados, se puede verificar con ayuda del manual del equipo. Se deja el registro en la lista de chequeo.</p>   |                |
| <p><b>Informe de IQ.</b><br/>           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, según la estructura de gestión de calidad, para su revisión y aprobación.<br/>           Como mínimo, el informe del IQ debe incluir la fecha de inicio del estudio, la fecha de finalización, las observaciones realizadas, los problemas encontrados (gestionados bajo el sistema de desviaciones y gestión del riesgos), toda la información recogida, el resumen del informe de desviación, los resultados de las pruebas, los datos de las muestras (si procede), la ubicación de los datos originales, otra información per-</p> |                |

**Ejemplo de calificación de la instalación: sistema HVAC para área no estéril**

tinente para el estudio y la conclusión sobre la validez de la calificación de la instalación. Y la lista de chequeo diligenciada como se observa a continuación:

**Lista de chequeo:**

| Descripción   | Requisición /orden   | Actual   | Desviaciones        |
|---|--|--|---------------------|
| Modelo/serie no   | UMA para proveer aire calificado Clase D (ISO8)<br>Marca IP Ambiental  | Cumple   | No se detectan (ND) |
| Especificación  | UMA, tipo Split, con una capacidad de cinco (5) toneladas de refrigeración   | Cumple   | No se detectan (ND) |
| Manual  | Se verifica el Manual entregado por el proveedor   | Cumple   | No se detectan (ND) |
| Dibujos, diagramas y fotografías, del sistema, áreas, flujos, diferenciales de presión etc. |  <p>Este ejemplo corresponde al flujo y diferencias de presión de un área para ensayos microbiológicos.</p>   | Cumple   | No se detectan (ND) |
| Conexión/cableado   | A 110V y a 220 V bien identificadas  | Cumple   | No se detectan (ND) |
| POE (operación), POE (mantenimiento), POE (calibración) POE de contingencias                | <p>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).</p> <p>El POE de mantenimiento contiene las actividades y el plan de mantenimiento preventivo. En el POE de calibración se encuentra el plan de gestión metrológica, en el sitio están los certificados de calibración.</p> <p>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</p> | Se encuentran adjuntos los procedimientos mencionados. | No se detectan (ND) |
| Control de entrada/salida   | La UMA está ubicada en un lugar con acceso restringido al personal.  | Cumple   | No se detectan (ND) |

| <b>Ejemplo de calificación de la instalación: sistema HVAC para área no estéril</b>   |   |        |                     |
|---|---|--------|---------------------|
| 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 detectan (ND) |
| Equipos e instrumentos de prueba  | Magnahelic, se encuentran calibrados<br>Termohigrómetros calibrados   | Cumple | No se detectan (ND) |
| Servicios públicos y otros servicios  | Son provistos por el municipio  | Cumple | No se detectan (ND) |
| Informe de desviación: No se encontraron desviaciones   |   |        |                     |
| 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 resistencia 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 construidos e instalados en forma correcta. |   |        |                     |
| <b>Conclusiones del IQ:</b><br>Se aprueba la calificación de instalación de la UMA y se continúa con la siguiente etapa.  |   |        |                     |
| <b>Informe escrito por:</b><br><b>(Nombre y firma).</b>   |   | Fecha: |                     |
|   |   |        |                     |
| <b>Aprobado por:</b><br><b>(Nombre y firma).</b>  | <i>Garantía de Calidad</i>  | Fecha: |                     |
|   |   |        |                     |

Fuente: elaboración propia. Basado en: Anexo 4 del Informe 40 de la OMS(8)

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

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

| <b>Ejemplo de calificación de operación HVAC-OQ- Sistema HVAC</b>  |  |
|--|--|
| <b>Título:</b>   | <i>calificación de la instalación: sistema HVAC para área no estéril</i> |
| <b>Protocolo de validación:</b>  | <i>calificación de instalación sistema HVAC código # 2</i>               |
| <b>Nombre y dirección del sitio:</b>   | <i>Área de líquidos no estériles.</i>                                    |
| <b>Protocolo escrito por:</b><br>(Nombre completo y firma)   | Fecha:   |
|  |  |
| <b>Protocolo aprobado por:</b><br>(Nombre completo y firma)  | Fecha:   |
|  |  |
| <b>Objetivo:</b><br>Determinar que el sistema/equipo opera de acuerdo con las especificaciones, según lo esperado.   |  |
| <b>Alcance:</b><br>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.   |  |
| <b>Responsabilidad:</b><br>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. |  |
| <b>Documentos para verificar</b><br>Ejemplos   |  |
| 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   |
| <b>Procedimiento</b>   |  |
| <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> </ul>                    |  |

- Medir y registrar los resultados del desafío específico al sistema en la situación normal y en el peor de los casos cuando proceda.

**Algunos ejemplos**
**OQ: Descripción de equipos e instrumentos utilizados**

| <b>Medidor de partículas: Multímetro</b>      | <b>Descripción</b>  | <b>Fecha</b> |
|---|---|--------------|
| 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 )µm/m <sup>3</sup>   |              |
| Registro                                      | Automático  |              |
| Accesorios                                    | Muestreador Isocinético   |              |
| Trazabilidad a:                               | NIST  |              |

| Certificado de Calibración   | Se adjunta                              |                                      |       |
|--|---|--------------------------------------|-------|
| Marca  | ATI                                     |                                      |       |
| Modelo   | 2H                                      |                                      |       |
| Flujo o caudal:  | Detecta partículas desde 0,1µm          |                                      |       |
| Unidad de lectura  | %                                       |                                      |       |
| Caudal de la bomba   | 28 ,3 l/min                             |                                      |       |
| Trazabilidad a:  | NIST                                    |                                      |       |
| Certificado de Calibración   | Se adjunta                              |                                      |       |
| *fpm: pies/minuto<br>**wc: columna de agua<br>***cfm: pie cúbico por minuto              |   |                                      |       |
| <b>OQ: Lista de chequeo de documentos y manuales disponibles</b>                         |   |                                      |       |
| POE Título y nombre  | Localización del archivo                | QA/QC aprobación (nombre y apellido) | Fecha |
| 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                            |                                      |       |
| <b>OQ; Lista de chequeo para verificar capacitación y entrenamiento</b>                  |   |                                      |       |
| 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                 |                                      |       |
| <b>OQ. Resultados de puntos de control y alarmas</b>                                     |   |                                      |       |



| 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     | 0,03 | 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<br>Cuarto 4 (Mx)<br>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.

|                      |                               |               |
|----------------------|-------------------------------|---------------|
| <b>Aprobado por:</b> | QA (Nombre completo y firma). | <b>Fecha:</b> |
|                      |                               |               |

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

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

| <b>Ejemplo de calificación de desempeño PQ. Sistema HVAC diligenciada</b>   |  |
|---|--|
| <b>Título:</b>  | <i>Calificación de desempeño sistema HVAC para área no estéril</i> |
| <b>Protocolo de validación:</b>   | <i>Calificación de desempeño sistema HVAC código # 2</i>           |
| <b>Nombre y dirección del sitio:</b>  | <i>Área de Líquidos no estériles.</i>                              |
| <b>Protocolo escrito por:</b><br>(Nombre completo y firma)  | <b>Fecha:</b>  |
|   |  |
| <b>Protocolo aprobado por:</b><br>(Nombre completo y firma)   | <b>Fecha:</b>  |
|   |  |
| <b>Objetivo</b><br>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.   |  |
| <b>Alcance</b><br>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.   |  |
| <b>Responsabilidad</b><br>La persona responsable de operar el sistema o equipo realizará la calificación y registrará la información. El supervisor, verificará la finalización de los registros 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.   |  |
| <b>Materiales, Equipos, Documentos</b><br>Se anexa copias de los POEs normales de operación del equipo, diagrama de la conformación de equipo, y componentes importantes, registro de datos, gráficos, diagramas de materiales y equipos necesarios, cuando aplique catálogos de equipos  |  |
| <b>Procedimiento:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejecutar el procedimiento de acuerdo con las normas ISO 14644-1 y 14644-3 (1,6), tres veces para cada parámetro programado.</li> <li>• Registrar todos los datos requeridos y cualquier desviación del procedimiento.</li> <li>• Verificar y registrar que exista el programa de mantenimiento y la frecuencia de los mismos.</li> <li>• Verificar el programa de calibración para los equipos de medición: revisión documental</li> <li>• Especificaciones y criterios de aceptación predeterminados.</li> <li>• Procedimiento para calificación de desempeño.</li> </ul> |  |
| <b>PQ. Conteo de partículas en el área no viables. <u>En reposo</u></b>   |  |

| Identificación del área | Nombre del área                 | Partículas no viables 0,5 µm/ m3 | Partículas no viables 1,0 µm/ m3 | Requerimiento Partículas no viables ≥0,5 µm/m3 | Requerimiento partículas no viables ≥1,0 µm/m3 | Partículas 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<br>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 expresión:

$$\bar{x} \pm Z \frac{s}{\sqrt{n}}$$

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

$\bar{x}$ : Promedio de la muestra

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

| Identificación del filtro                    | No. medición | Medida del Fotómetro        |                             | % de obturación | Cumple |
|--|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|--------|
|  |              | Lectura mínima encontrada % | Lectura máxima encontrada % |                 |        |
| Filtro HEPA<br>Esclusa (Mx)<br>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). | Cam-bios/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 relativa, conteo de partículas viables, conteo de partículas no viables, integridad de filtros HEPA, etc.) indican que: el sistema HVAC funciona dentro de los parámetros diseñados y que cumple con las especificaciones requeridas. Se anexan los datos primarios obtenidos.

#### Conclusión:

Los resultados obtenidos durante la calificación del desempeño, indican que el sistema HVAC cumple con los requerimientos para cada uno de los ensayos establecidos para proporcionar aire limpio para los procesos que se realizarán en las áreas evaluadas, por tanto, se aprueba la calificación de desempeño, y se puede utilizar el sistema HVAC para la fabricación de productos farmacéuticos no estériles.

|                        |                              |        |
|------------------------|------------------------------|--------|
| <b>Realizado por:</b>  | (Nombre completo y firma)    | Fecha: |
|                        |                              |        |
| <b>Verificado por:</b> | (Nombre completo y firma).   | Fecha: |
|                        |                              |        |
| <b>Aprobado por:</b>   | QA (Nombre completo y firma) | Fecha: |
|                        |                              |        |

Fuente: Elaboración propia. basado. Anexo 4. Informe 40 (OMS): p.167 a 173(8)

### 3 Capítulo 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 necesario antes de iniciar la validación 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 es para producción farmacéutica 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 fabricación y el envase primario del 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 norma ISO 8573-1:2010 (9) y los 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, CO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, hidrocarburos, entre otros); al respecto se recomienda consultar las normas ISO 8573-2:2018 sobre 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 8573-9:2004 sobre contenido de 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 para los demás componentes que 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 8573-1:2010)(12) consolidados en la 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 contaminantes de la tabla 3.1

- 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 de los contaminantes de la tabla 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 y vapor |
|   | 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                     |
| <b>Contaminantes microbiológicos</b>  |  |                 |                 |                   | <b>Contaminantes gaseosos</b>   |                                   |                  |                          |
| Las partículas viables se determinarán de acuerdo a la norma ISO 8573-7(11) |  |                 |                 |                   | La norma ISO 8573-6(9) menciona CO, CO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>x</sub> y los hidrocarburos de C1 a C5. Se determina- |                                   |                  |                          |

| Clase ISO857 3-1:2010 | 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 y vapor |
|                       | 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>        |
|                       |   |               |               |                   | rán estos contaminantes conforme al proceso de obtención del aire, y según el estado validado. |                                   |                  |                          |

**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                   |
|  | 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>        |
| 4  | No especificado   | No especificado | ≤ 10.000      | --                |                                   |                  |                          |
| 1  |   |                 |               |                   | ≤ -70                             | --               |                          |
| 2  |   |                 |               |                   |                                   |                  | ≤ 0,1                    |
| <p><b>Pruebas microbiológicas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuento de mesoaerobios.</li> <li>• Recuento de mohos y levaduras.</li> <li>• Ausencia de patógenos</li> </ul> <p><b>Criterio de decisión:</b><br/>debe cumplir los requisitos de ambiente clase D del informe 45 de OMS; o clase ISO 8 de la norma ISO 14644-1</p> |   |                 |               |                   |                                   |                  |                          |
| <p><b>Interpretación [4: 1: 2:]</b><br/><b>Clase 4 para partículas</b></p>   |   |                 |               |                   |                                   |                  |                          |



**Clase [4: 1: 2:]**

En cada metro cúbico de aire comprimido se permite un máximo de partículas no viables  $\leq 10.000$ . Partículas sólidas entre  $1\mu\text{m}$ - $5\mu\text{m}$ .

**Clase 1 para agua**

Punto de rocío (agua contenida en el aire comprimido):  $\leq -70\text{ }^\circ\text{C}$

**Clase 2 para aceite**

Aceite contenido en el aire comprimido:  $\leq 0,1\text{ mg/m}^3$

**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 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<br>°F                          | g/m <sup>3</sup> | mg/m <sup>3</sup>        |
| 1  | ≤ 20.00   | ≤ 400         | ≤ 10          | --                |                                   |                  |                          |
| 2  |   |               |               |                   | ≤ -40                             | --               |                          |
| 1  |   |               |               |                   |                                   |                  | ≤0,01                    |
| <p><b>Interpretación [1: 2: 1:]</b></p> <p><b>Clase 1</b><br/>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 (tamaño 0,5-1 micras) + ≤10 partículas (tamaño 1-5 micras).</p> <p><b>Clase 2</b><br/>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 cada metro cúbico de aire comprimido.</p> <p><b>Clase 1</b><br/>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 total para aceite líquido, aerosoles de aceite y vapores de aceite.</p> <p><b>Pruebas microbiológicas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuento de mesoaerobios.</li> <li>• Recuento de mohos y levaduras.</li> <li>• Ausencia de patógenos</li> </ul> <p><b>Criterio de decisión:</b><br/>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).</p> |   |               |               |                   |                                   |                  |                          |

### 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                                 | Contaminantes |                                    |                 |         |         |       |         |         |       | Pruebas ISO estándar  |
|---|---------------|------------------------------------|-----------------|---------|---------|-------|---------|---------|-------|---|
|   | Partículas    |                                    |                 | Agua    |         |       | Aceite  |         |       |   |
|   | Óxido y moho  | Suciedad y partículas atmosféricas | Microorganismos | Líquido | Aerosol | Vapor | Líquido | Aerosol | Vapor |   |
| Filtros coalescentes                        | X             | X                                  |                 |         | X       |       |         | X       |       | ISO 8573-2:2018, ISO 8573-4:2019, ISO 12500-1:2007(10,14,15)                    |
| Filtros de adsorción                        |               |                                    |                 |         |         |       |         |         | X     | ISO 8573-5:2001, ISO 8573-6:2003, ISO 12500-2:2007(9,16,17)                     |
| Filtros de eliminación de polvo             | X             |                                    |                 |         |         |       |         |         |       | ISO 8573-4:2019, ISO 8573-6:2003, ISO 8573-8:2004, ISO 12500-3:2009(9,14,18,19) |
| Filtros estériles microbiológicos           |               |                                    | X               |         |         |       |         |         |       |   |
| Separadores de agua                         |               |                                    |                 | X       |         |       | X       |         |       | ISO 8573-9:2004, ISO 12500-4:2009(20,21)  |
| Secadores de adsorción                      |               |                                    |                 |         |         | X     |         |         |       | ISO 8573-1:2010 ISO 7183:2007(12,22)  |
| 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. Puede realizarse en forma 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 esperados dentro de las especificaciones determinadas, 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.  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| <b>Protocolo de validación:</b><br>Calificación de Diseño sistema aire comprimido  | <i>Código # 4</i>                    |
| <b>Nombre y dirección del sitio:</b><br><b>Área:</b>   | <i>Área de sólidos no estériles.</i> |
| <b>Protocolo escrito por:</b> (nombre completo y firma)  | <b>Fecha:</b>                        |
| <b>Protocolo aprobado por:</b> (nombre completo y firma)   | <b>Fecha:</b>                        |
| <b>Objetivo:</b><br>Garantizar que el diseño realizado se ajusta a las especificaciones y requerimientos de BPM y es adecuado a los requerimientos del usuario, para aire comprimido.  |                                      |
| <b>Verificación de la documentación del diseño:</b><br>Se verificó la documentación correspondiente a la descripción del equipo, el uso y el cumplimiento con los requisitos solicitados por el usuario.   |                                      |
| <b>Revisar el Sistema/equipo, a calificar:</b><br>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.  |                                      |
| <b>Especificaciones de diseño Clase 1:2:1:</b><br>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 condición microbiológica.  |                                      |
| <b>Documentos evaluados:</b> <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> |                                      |
| <b>Reporte de calificación de diseño:</b><br>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   |                                      |

**Ejemplo de calificación del diseño DQ del sistema para aire comprimido.**

**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 etapa de instalación.

**Registro.**

Se anexa fotografías, certificados, planos y en general los documentos que se generan en esta etapa.

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

#### Modelo de lista de chequeo IQ

| Equipo instrumento.<br>Ambiente | Actividad | Cumple |
|---------------------------------|-----------|--------|
|---------------------------------|-----------|--------|

| <b>Ejemplo de calificación de la instalación: sistema de aire comprimido para área no estéril</b>  |   |  |
|--|---|--|
| Compresor:<br>Tipo de compresor<br>Control de arranque<br>Control de parada<br>Manómetro   | Compresores recíprocos libre de aceite. Con anillos de politetrafluoroetileno (PITFE) auto lubricados. Verificar el Manual Técnico    | Si   |
|  | Verificar el certificado y vigencia de la calibración.  | 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.<br>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 paredes lisas, de fácil limpieza, y con mallas para impedir la entrada de insectos. |
| Filtros y pre filtros  | Verificar y revisar los diferentes tipos de filtro: coalescentes, de partículas y terminales  | Si. Tiene una serie de filtros para partículas, coalescentes para aerosoles y filtro terminal en cada punto de uso de 0,2 µm.      |
| <p><b>Concepto de calificación:</b><br/>verificada e inspeccionada la instalación del sistema de aire comprimido, se encuentra instalado en forma estable, con soporte que evita la vibración. Los filtros, las tuberías y los puntos de uso se observan en buenas condiciones, sin grietas, sin suciedad.</p> |   |  |
| <p><b>Conclusiones del IQ:</b><br/>Se aprueba la calificación de instalación del sistema de aire comprimido. Cumple con los requisitos especificados, se puede continuar con la siguiente etapa.</p>   |   |  |
| <b>Informe escrito por:</b> (Nombre completo y firma)  | <b>Fecha:</b>   |  |
|  |   |  |
| <b>Aprobado:</b> (Nombre completo y firma del encar-   | <b>Fecha:</b>   |  |





**Ejemplo de calificación de la instalación: sistema de aire comprimido para área no estéril**

gado de Garantía de Calidad o en quien se delegue)

**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.

| <b>Ejemplo de Calificación de Operación -OQ- Sistema de aire comprimido</b>  |                              |
|--|------------------------------|
| <b>Protocolo de validación:</b><br>Calificación de Operación sistema de aire comprimido.   | Código # 4                   |
| <b>Nombre y dirección del sitio:</b>   | Área de sólidos no estériles |
| <b>Protocolo escrito por:</b> (nombre completo y firma)  | <b>Fecha:</b>                |
| <b>Protocolo aprobado por:</b> (nombre completo y firma)   | <b>Fecha:</b>                |
| <b>Objetivo:</b><br>Verificar el correcto funcionamiento de la instalación de aire comprimido y sus componentes  |                              |
| <b>Alcance:</b><br>Evidenciar que el funcionamiento del equipo de aire comprimido opera conforme a las especificaciones y a los rangos de trabajo definidos por el usuario cuando trabaja en las condiciones normales de trabajo.  |                              |
| <b>Responsabilidad:</b><br>La persona responsable de operar el sistema/equipo realizará la calificación y registrará la información, 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.   |                              |
| <b>Documentos para verificar</b><br>Ejemplo:   |                              |
| <b>Procedimiento de arranque y funcionamiento:</b>   | Código:XXX4                  |
| <b>Procedimiento de mantenimiento preventivo:</b>  | Código: XXX5                 |
| <b>Procedimiento de mantenimiento preventivo:</b>  | Código: XXX6                 |
| <b>Procedimiento de limpieza:</b>  | Código: XXX7                 |
| <b>Procedimiento:</b> <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 ope-</li> </ul> |                              |

**Ejemplo de Calificación de Operación -OQ- Sistema de aire comprimido**

ración baja y cuando se utiliza en el peor caso, a su máxima capacidad.

- Medir y registrar los resultados y concluir de acuerdo con los datos obtenidos.

**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 visual no 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 fuera de la especificación determinada en cada caso.  |
| Los filtros                                  | Los filtros observados se encuentran bien.<br>Los controles marcan presiones constantes, sin fluctuaciones importantes.<br>No se observan fugas.                   |
| La operación de los instrumentos de medición | Se observa que marcan los valores dentro de la operación, se encuentran con 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.

|   |               |
|---|---------------|
| <b>Informe escrito por:</b> (Nombre completo y firma)   | <b>Fecha:</b> |
|   |               |
| <b>Aprobado:</b> (Nombre completo y firma del encargado de Garantía de Calidad o en quien se delegue) | <b>Fecha:</b> |
|   |               |

### 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.

| <b>Ejemplo de calificación de desempeño sistema de aire comprimido</b>   |                              |
|--|------------------------------|
| <b>Protocolo de validación:</b><br>calificación de desempeño aire comprimido   | Código # 4                   |
| <b>Nombre y dirección del sitio:</b>   | Área de sólidos no estériles |
| <b>Protocolo escrito por:</b> (nombre completo y firma)  | <b>Fecha:</b>                |
|  |                              |
| <b>Protocolo escrito por:</b> (nombre completo y firma)  | <b>Fecha:</b>                |
|  |                              |
| <p><b>Objetivo:</b><br/>Definir el muestreo, las pruebas y verificaciones necesarias para validar el sistema de aire comprimido, correspondiente al desempeño del equipo de tratamiento instalado en el laboratorio, el análisis de datos deberá demostrar que el sistema cumple de forma coherente las especificaciones predeterminadas en condiciones normales de funcionamiento.</p>  |                              |
| <p><b>Alcance:</b><br/>Realizar la calificación del desempeño, una vez finalizada y aprobada la calificación de Instalación (IQ) y Operación (OQ).<br/>La calificación del desempeño se determinará con en cumplimiento de las especificaciones para el aire comprimido tipo 1:2:1: referido a partículas no viables, humedad, aceite, y partículas viables</p>  |                              |
| <p><b>Responsabilidad:</b><br/>La persona responsable de operar el sistema o equipo realizará la calificación y registrará la información. El supervisor, verificará la finalización de los registros 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.</p>   |                              |
| <p><b>Materiales, Equipos, Documentos:</b><br/>Se anexa copias de los POEs normales de operación del equipo, diagrama de la conformación de equipo, y componentes importantes, registro de datos, gráficos, diagramas de materiales y equipos necesarios, cuando aplique catálogos de equipos. Los ensayos seguirán los procedimientos descritos en la serie norma ISO 8573 -1, ISO 8573 -2, ISO 8573 -3, ISO 8573 -7 y cuando corresponde adjuntar la validación de los métodos analíticos.</p>   |                              |
| <p><b>Documentos para verificar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los procedimientos específicos para las pruebas, que se utilizan y se encuentran en la INTERNATIO-NAL. STANDARD. ISO 8573-1: 2010 y las siguientes ISO 8573-1 a -9</li> <li>• Verificar y registrar que exista el programa de mantenimiento y que incluya la frecuencia.</li> <li>• Verificar el programa de calibración para los equipos de medición. revisión documental</li> <li>• Verificar las especificaciones y criterios de aceptación predeterminados: partículas. agua, aceite y microbiológicos para tipo 1:2:1:</li> </ul> |                              |

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

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  |               |               | Por masa          | Agua                              |                  | Aceite                   |
|-------|---|---------------|---------------|-------------------|-----------------------------------|------------------|--------------------------|
|       | Por tamaño de partículas número máximo por m <sup>3</sup> |               |               |                   | 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 | Mesoaerobios y mohos y levaduras |
|           |   |          |                                   |         |                    |                                  |

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

|   |               |               |               |                   |     |                  | 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> | *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 de los 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 requerimientos para 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 calificación de desempeño. y se puede utilizar en la fabricación de productos farmacéuticos no estériles,

|                        |                              |               |
|------------------------|------------------------------|---------------|
| <b>Realizado por:</b>  | (Nombre completo y firma)    | <b>Fecha:</b> |
| <b>Verificado por:</b> | (Nombre completo y firma).   | <b>Fecha:</b> |
| <b>Aprobado por:</b>   | QA (Nombre completo y firma) | <b>Fecha:</b> |

## 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 estériles y no estériles, con 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 del sistema de distribución.

### 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 Farmacopea Europea edición 10 de 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. Si el nitrógeno se compra a 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 y se adjuntan los registros como 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 y funcionamiento produce los 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, el número de muestras, 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  |   |
|--|---|
| <b>Protocolo de validación:</b>  | <i>calificación de Diseño sistema de nitrógeno generado in situ. Código # 5</i> |
| <b>Nombre y dirección del sitio:</b>   | <i>Área de producto no estériles, envasado</i>                                  |
| <b>Protocolo escrito por:</b> (nombre completo y firma)  | <b>Fecha:</b>   |
|  |   |
| <b>Protocolo aprobado por:</b> (nombre completo y firma)   | <b>Fecha:</b>   |
|  |   |
| <b>Objetivo:</b><br>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.   |   |
| <b>Verificación de la documentación del diseño:</b><br>Se verificó en el manual del equipo, la descripción, el uso y el cumplimiento con los requisitos solicitados por el usuario.  |   |
| <b>Revisar el Sistema/equipo, a calificar:</b><br>Se verificaron los planos del equipo y se comprobó que cumple con lo solicitado  |   |
| <b>Especificaciones de diseño:</b><br>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. |   |
| <b>Verificado:</b><br>Nombre y firma del encargado de recibir el equipo o en quien se delegue)   | <b>Fecha:</b>   |
|  |   |
| <b>Aprobado:</b><br>Nombre y firma del encargado de Garantía de Calidad o en quien se delegue  | <b>Fecha:</b>   |
|  |   |



**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   |   |               |
|--|---|---------------|
| <b>Protocolo de validación:</b>  | <i>calificación de Instalación para el sistema de nitrógeno generado in situ Código # 5</i> |               |
| <b>Nombre y dirección del sitio:</b>   | <i>Área de producto no estériles, envasado</i>  |               |
| <b>Protocolo escrito por:</b><br>(nombre completo y firma)   | <b>Fecha:</b>   |               |
|  |   |               |
| <b>Protocolo aprobado por:</b><br>(nombre completo y firma)  | <b>Fecha:</b>   |               |
|  |   |               |
| <b>Objetivo:</b><br>Garantizar que los aspectos claves del sistema instalado se ajusta a las especificaciones de compra y a los requerimientos del usuario y evidencia documentada que sistema/equipo, cumple con los requerimientos de instalación.   |   |               |
| Equipo: Generador de nitrógeno# 103  |   |               |
| <b>Alcance:</b><br>Aplicar el protocolo IQ a los equipos y componentes de sistema de aire comprimido.  |   |               |
| <b>Responsabilidad:</b><br>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 responsable por la revisión y aprobación del protocolo IQ.  |   |               |
| <b>Descripción del sistema/equipo instalado:</b><br>El equipo instalado es un generador de nitrógeno PSA (Absorción por cambio de presión). El principio básico es transformar el suministro de aire comprimido, 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 presión, otro tanque para almacenamiento y balanceo. El tamiz molecular de carbono ubicado en el tanque mantiene las moléculas de oxígeno y vapor de agua en sus poros para producir un gas nitrógeno de 95% a 99,999% de pureza. |   |               |
| <b>Procedimiento:</b><br>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 lista de chequeo.  |   |               |
| <b>Componentes principales del sistema generador de nitrógeno</b>  |   |               |
| <b>Modelo de lista de chequeo IQ</b>   |   |               |
| <b>Equipo instrumento. Ambiente</b>  | <b>Actividad</b>  | <b>Cumple</b> |

**Ejemplo de calificación de la instalación: sistema para nitrógeno generado in situ**

|   |  |   |
|---|--|---|
| 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, de fácil limpieza, y con mallas para impedir la entrada de insectos. |
| Filtros y pre filtros                                   | Verificar y revisar os diferentes tipos de filtro: coalescentes, de partículas y terminales  | Si. Tiene una serie de filtros para partículas, coalescentes para 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 vibración. 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.

|   |               |
|---|---------------|
| <b>Informe escrito por:</b> (Nombre completo y firma)   | <b>Fecha:</b> |
|   |               |
| <b>Aprobado:</b><br>(Nombre completo y firma del encargado de Garantía de Calidad o en quien se delegue | <b>Fecha:</b> |
|   |               |

**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.

| <b>Ejemplo de calificación de Operación-OQ- Sistema generador de nitrógeno in situ</b>   |  |
|--|--|
| <b>Protocolo de validación:</b>  | <i>calificación de Instalación para el sistema de nitrógeno generado in situ</i> |
| <b>Nombre y dirección del sitio:</b>   | <i>Área de producto no estériles, envasado</i>                                   |
| <b>Protocolo escrito por:</b> (nombre completo y firma)<br>G.A.M   | <b>Fecha:</b>  |
|  | Fecha: 12 de enero de 2023   |
| <b>Objetivo:</b><br>Verificar el correcto funcionamiento (OQ) del sistema de nitrógeno generado in situ .  |  |
| <b>Alcance:</b><br>Evidenciar que el funcionamiento del equipo generador de nitrógeno, que opera conforme a las especificaciones y a los rangos de trabajo definidos por el usuario cuando trabaja en las condiciones normales de operación,   |  |
| <b>Responsabilidad:</b><br>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.  |  |
| <b>Documentos para verificar, algunos pueden ser:</b>  |  |
| Procedimiento de arranque y funcionamiento   | Código:XXX4  |
| 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 molecular, para 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. |  |

**Ejemplo de calificación de Operación-OQ- Sistema generador de nitrógeno in situ**

**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 35°C   |
| El sistema de compresión                     | Opera bien, el punto de rocío es $\leq -45^{\circ}\text{C}$  |
| Válvulas neumáticas                          | Funcionan correctamente  |
| La operación de los instrumentos de medición | Se observa que marcan los valores dentro de la operación, se encuentran con calibración vigente.   |
| 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 u se pasa a la fase siguiente operación de desempeño.

**Conclusión del OQ:**

Se aprueba la calificación de operación del sistema generador de nitrógeno, se puede continuar con la siguiente etapa.

|   |               |
|---|---------------|
| <b>Informe escrito por:</b> (Nombre completo y firma)                 | <b>Fecha:</b> |
|   |               |
| <b>Aprobado por Garantía de Calidad:</b> QA (Nombre completo y firma) | <b>Fecha:</b> |
|   |               |

## 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.

| <b>Ejemplo de calificación de desempeño sistema de generación de nitrógeno</b>  |  |
|---|--|
| <b>Protocolo de validación:</b>   | <i>Calificación de desempeño del sistema de generación de nitrógeno. Código # 5.</i> |
| <b>Nombre y dirección del sitio:</b>  | <i>Área de producto no estériles, envasado</i>                                       |
| <b>Protocolo escrito por:</b><br>(Nombre completo y firma)  | <b>Fecha:</b>  |
|   |  |
| <b>Protocolo aprobado por:</b><br>(Nombre completo y firma)   | <b>Fecha:</b>  |
|   |  |
| <b>Objetivo:</b><br>Definir el muestreo y las pruebas y verificaciones necesarias para validar la calidad del nitrógeno generado, que indica el desempeño de sistema generador de nitrógeno.  |  |
| <b>Alcance:</b><br>Realizar la calificación del desempeño, una vez finalizada y aprobada la calificación de Instalación (IQ) y Operación (OQ).<br>La calificación del desempeño se determinará con en cumplimiento de las especificaciones para el nitrógeno utilizado en el área de recubrimiento de comprimidos.  |  |
| <b>Responsabilidad:</b><br>La persona responsable de operar el sistema y equipo realizará la calificación y registrará la información. El supervisor, verificará la finalización de los registros 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.  |  |
| <b>Materiales, Equipos, Documentos:</b><br>Se anexa copias de los POEs normales de operación del equipo, diagrama de la conformación de equipo, y componentes importantes, registro de datos, gráficos, diagramas de materiales y equipos necesarios, cuando aplique catálogos de equipos. Los ensayos seguirán los procedimientos descritos en una de 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> <li>• Los procedimientos específicos utilizados para las pruebas, se encuentran referenciados en la Farmacopea Europea Edición 10, Volumen III. 2020. ISBN- 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> </ul>   |  |

**Ejemplo de calificación de desempeño sistema de generación de nitrógeno**

- Verificar y registrar que exista el programa de mantenimiento y la frecuencia de los mismos
- Verificar el control de cambios, revisión documental
- Verificar el programa de calibración para los equipos de medición, revisión documental
- Verificar las especificaciones y criterios de aceptación predeterminados: pureza, monóxido de carbono, dióxido de carbono, humedad.

**Procedimiento para calificación de desempeño**

- Ejecutar el procedimiento para cada parámetro programado por triplicado, una vez cada semana y durante tres semanas consecutivos:
- Ejecutar el procedimiento de ensayo definido y validado,
- Registrar todos los datos obtenidos.
- Cualquier desviación del procedimiento.
- Tomar las muestras para los ensayos en el punto de uso, área de recubrimiento.
- Hacer un promedio de los datos obtenidos y presentarlos tabulados. Este resultado debe cumplir con las especificaciones dadas en la Farmacopea Europea ED. 10
- Anexar los datos crudos registrados.

**Especificaciones**

| <b>Nitrógeno bajo en oxígeno</b> | <b>Farmacopea Europea 2020: p.3376</b> |
|----------------------------------|--|
| Pureza                           | ≥ 99,5%                                |
| Humedad                          | ≤ 67 ppm                               |
| Monóxido de carbono              | ≤ 5 ppm                                |
| Dióxido de carbono               | ≤ 300 ppm                              |
| Oxígeno                          | ≤ 5 ppm                                |

**Promedio de resultados PQ**

| <b>Prueba N°</b> | <b>Pureza %</b> | <b>Humedad ppm</b> | <b>Monóxido de carbono ppm</b> | <b>Dióxido de carbono ppm</b> |
|------------------|-----------------|--------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 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                     |

**Ejemplo de calificación de desempeño sistema de generación de nitrógeno**

|                 |        |       |         |           |
|-----------------|--------|-------|---------|-----------|
| <b>8</b>        | 99,94% | 44    | ≤ 5 ppm | ≤ 300 ppm |
| <b>9</b>        | 99,99% | 42    | ≤ 5 ppm | ≤ 300 ppm |
| <b>Promedio</b> | 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 estéril no deben detectarse UFC.

**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 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.

**Conclusión:**

Los resultados obtenidos durante la calificación del desempeño, indican que el nitrógeno generado cumple los requerimientos exigidos para usarlo en la 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.

|                        |                            |                     |
|------------------------|----------------------------|---------------------|
| <b>Realizado por:</b>  | (Nombre completo y firma)  | Fecha:              |
|                        |                            | 4 de enero de 2023  |
| <b>Verificado por:</b> | (Nombre completo y firma). | Fecha:              |
|                        |                            | 20 de enero de 2023 |
| <b>Aprobado por:</b>   | (Nombre completo y firma)  | Fecha:              |
|                        |                            | 23 de enero de 2023 |

## 4 Capítulo 4. Validación del sistema de agua purificada (AUF) y vapor para uso farmacéutico

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 estériles y no estériles.

### 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 endotoxinas(23). La producción 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 Unidos u otro organismo oficial.

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 y microbiológico.

Existen diferentes métodos para la producción de agua para uso farmacéutico a partir de agua potable. Los requisitos de calidad son diferentes dependiendo del uso, dando prioridad al control 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 sistema y se incluyen en un plan de 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 asegurarse que los equipos y los procedimientos usados por el sistema de purificación de agua para uso farmacéutico estén diseñados para controlar la contaminación microbiana y eliminar la endotoxina bacteriana que pudiese, desde el 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 que cumplan con las pruebas de 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 calificación y puesta en marcha del sistema AUF.

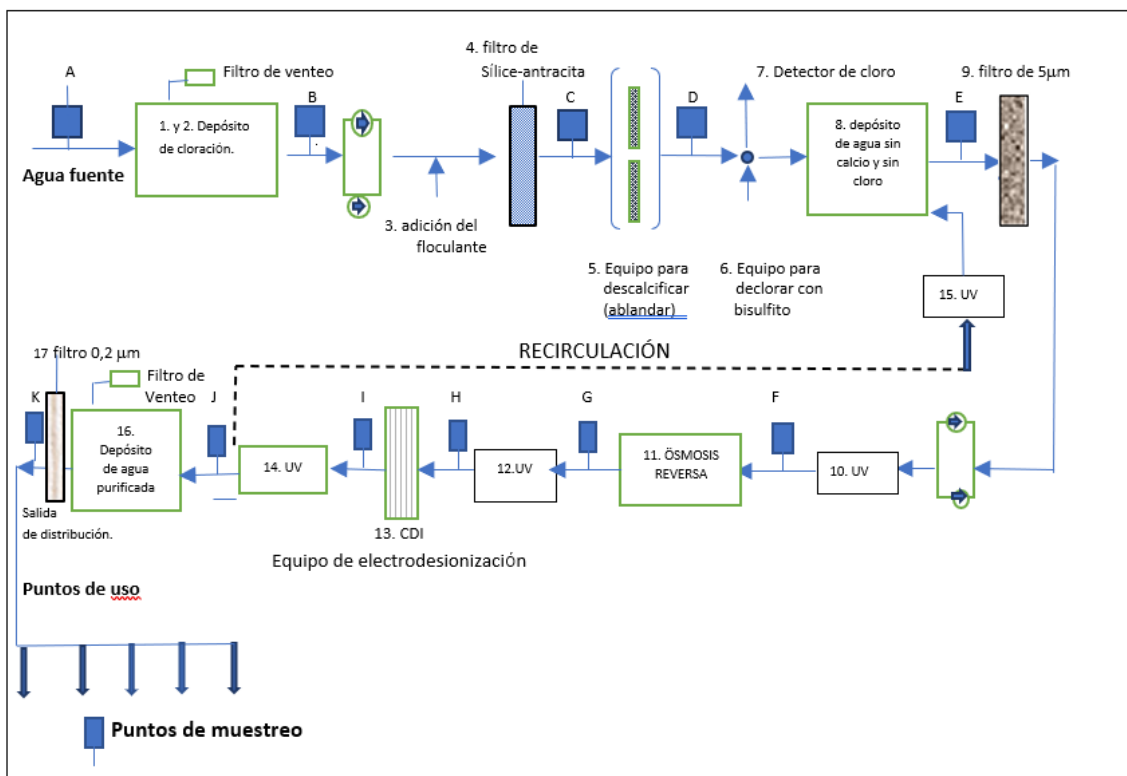
Una vez terminada esta fase de calificación, el sistema se pone en marcha y se inicia la etapa de la validación.

### 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 indican que el proceso se realizó en 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 tabla 11 explica la función de cada equipo y los ensayos a realizar en cada punto de muestreo.

**Figura 2. Sistema de producción de agua purificada con ósmosis inversa 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 mantenimiento de la validación.

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, IQ, OQ, PQ.

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 legislación 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 se controlan en el paso siguiente. |
| 4. filtro de sílice y antracita               | Retención de partículas y residuos.<br>Punto de muestreo C   | Se determina sólidos totales  |
| 5. Equipo de descalcificación (ablandamiento) | Eliminación de calcio y Magnesio.  | Se determina dureza total   |

| Número y nombre del equipo                 | Función de cada equipo utilizado  | Ensayos a realizar para validación  |
|--|---|---|
|  | Punto de muestreo D   |   |
| 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 este residual en el paso siguiente.   |
| 7. detector de cloro en línea              | Decloración, puede tener un detector de cloro en línea                    | No es necesario tomar muestras para ensayo, se controlan en el paso siguiente.  |
| 8. tanque para almacenamiento agua tratada | Almacena agua baja en dureza y libre de cloro.<br>Punto de muestreo E     | Se determina Conductividad,   |
| 9. filtración por filtro de 5µm            | Eliminación de partículas   | No es necesario tomar muestras para ensayo, se controlan en el paso siguiente.  |
| 10. Lámpara UV                             | Tratamiento antimicrobiano<br>Punto de muestreo F                         | Se realizan pruebas microbiológicas como: recuento total de microorganismos mesoaerobios, mohos y levaduras, ausencia de patógenos y de Pseudomonas sp. |
| 11. ósmosis Inversa un solo paso           | Purificación de agua<br>Punto de muestreo G                               | Después de la ósmosis se hace la prueba de conductividad  |
| 12. Lámpara UV                             | Tratamiento antimicrobiano<br>Punto de muestreo F                         | Se realizan pruebas microbiológicas como: recuento total de microorganismos mesoaerobios, mohos y levaduras, ausencia de patógenos y de Pseudomonas sp. |
| 13. Electrodesionizador                    | Acción de refinamiento para eliminación de sales.<br>Punto de muestreo H. | Se determina conductividad punto de muestreo H.<br>En el punto de muestreo I se realizan  |

| Número y nombre del equipo                        | Función de cada equipo utilizado                                  | Ensayos a realizar para validación  |
|---|---|---|
|   | Punto de muestreo I   | pruebas microbiológicas   |
| 14. Lámpara UV                                    | Tratamiento antimicrobiano<br>Punto de muestreo F                 | Se realizan pruebas microbiológicas como: recuento total de microorganismos mesoaerobios, mohos y levaduras, ausencia de patógenos y de Pseudomonas sp. |
| 15. Lámpara UV                                    | Tratamiento antimicrobiano<br>Punto de muestreo F                 | Se realizan pruebas microbiológicas como: recuento total de microorganismos mesoaerobios, mohos y levaduras, ausencia de patógenos y de Pseudomonas sp. |
| 16. Depósito de agua purificada                   | Tanque pulmón de agua purificada.<br>Punto de muestreo J          | En el punto de muestreo J se realizan pruebas microbiológicas   |
| 17. Filtro 0,2 µm                                 | Tratamiento antimicrobiano<br>Punto de muestreo K                 | En el punto de muestreo K, después del filtro de 0,2µm se realizan prueba para detectar Pseudomonas sp., conductividad y 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. y recuento de mesoaerobios.            |

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

#### 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 normativas sugieren 3 fases, 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 deben abarcar al menos las 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 período es importante revisar y aplicar todos los procedimientos operativos 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 atributos de calidad del agua son 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 se consideran desviaciones.

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 los datos obtenidos en las fases 1 y 2. Los datos generados durante este período, deberán ser objeto de tendencias, por lo cual, se debe realizar una revisión al menos trimestralmente de los mismos y también del sistema, para evaluar 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, su funcionamiento fiable durante este período 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/o tiempo seco, en la calidad del 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 los puntos críticos detectados. 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 tales como: Flujo, presión, 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 y microbiológicos se realizan 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 exista contaminación microbiológica, los 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, validaciones, control de calidad, 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.

#### Ejemplo de Calificación del diseño DQ del sistema agua para uso farmacéutico AUF

**Protocolo de validación:** calificación de Diseño sistema agua para uso farmacéutico

*Código # 55*

**Nombre y dirección del sitio:**  
**Área:**

*Área de sólidos no estériles*

**Protocolo escrito por:**

Fecha:

**Protocolo aprobado por:**

Fecha:

**Objetivo:**

Revisión del diseño para equipos conexiones, tuberías para los equipos que forman parte de la instalación del sistema AUF. Garantizar que el diseño realizado se ajusta a las especificaciones y requerimientos de BPM y es adecuado a los requerimientos del usuario, para el sistema AUF

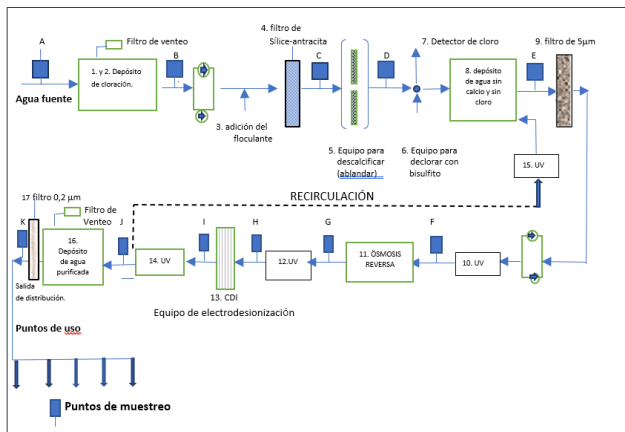
**Verificación de la documentación del diseño:**

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.

**Revisar el Sistema/equipo, a calificar:**

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

**Sistema de producción de agua purificada con ósmosis inversa 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).



**Ejemplo de Calificación del diseño DQ del sistema agua para uso farmacéutico AUF**

**Especificaciones de diseño:**

El sistema debe proporcionar agua para uso farmacéutico, que cumpla los requisitos de agua para fabricación de productos no estériles.

**Documentos evaluados:**

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.

**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 que, el diseño cumple con los requerimientos del usuario, se da la aprobación para seguir a la etapa de instalación.

**Registro.**

Se anexa fotografías, certificados, planos y en general los documentos que se generan en esta etapa.

**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 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.*

| <b>Ejemplo de calificación de instalación -IQ- para el Sistema AUF</b>  |                              |
|---|------------------------------|
| <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:                       |
| <p><b>Objetivo</b><br/>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 y nombre del sistema / equipo), y documentar la información de las especificaciones del (nombre del sistema / equipo) cumple con las especificaciones.</p>   |                              |
| <p><b>Alcance</b><br/>Este protocolo aplica para realizar la calificación de la instalación IQ del equipo/ sistema definido, incluye la verificación de potabilidad del agua fuente, el pretratamiento antes de la OR: cloración, floculación, filtración, descalcificación, filtración 5 µm, decloración (utilizando bisulfito), tratamiento UV y OR. Agua obtenida por OR, purificación con electrodesionización, tratamiento UV, filtración 0,2µm loop de distribución, los puntos de uso instalados.</p>  |                              |
| <p><b>Responsabilidad</b><br/>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 calificación, de registrar los resultados y redactar el informe.<br/>Garantía de calidad revisará y aprobará el protocolo y el informe de la calificación de instalación -IQ-</p>   |                              |
| <b>Número de inventario del equipo:</b> 67  |                              |
| <b>Nombre Sistema / Equipo:</b><br>Equipo para obtener agua purificada para uso farmacéutico  | Código No. AUF 67            |
| <p><b>Descripción:</b><br/>Resumen Breve del sistema/equipo que se está instalando:<br/>El Agua fuente potable, proviene de la red municipal, y entra al tanque depósito (1) donde recibe cloración permanente, por medio de equipo de cloración (2), 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 sílice antracita, que retiene sólidos en suspensión.<br/>Luego va al equipo de descalcificación (5) para bajar dureza y magnética, por retención de calcio y magnesio&lt;, sigue un proceso de eliminación de cloro por medio de bisulfito y pasa al tanque</p> |                              |

**Ejemplo de calificación de instalación -IQ- para el Sistema AUF**

(8), de aquí sale, filtrada, dos bombas sanitarias impulsan el agua a través de lámparas UV (10), a la ósmosis reversa (11) y otra lámpara UV (12), para garantizar la calidad microbiológica del agua ante de pasar por el Electrodesionizador (13), donde está la última etapa del proceso, el agua pasa entonces por otra lámpara UV (14) y desde aquí puede tener dos caminos.

1. Tomar la vía de recirculación, pasando por una lámpara UV (15) ante de ingresar al depósito (8). Importante la recirculación en periodos de paro de sanitización del anillo de distribución.
2. Ir al depósito de agua purificada (16) y de aquí sale a los puntos de uso, después de pasar por un filtro de 0,2 micras.

**Componentes principales.** Hacer un listado y cuando aplique indicar el código de inventario de la empresa

**Listado de componentes principales**

| 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 electrodeionización                                   | OPQS00208                                  | FPA       | JJR Y CAS         |

| Ejemplo de calificación de instalación -IQ- para el Sistema AUF   |  |        |               |           |
|---|--|--------|---------------|-----------|
| 11  | Filtro de 0,2μ   | 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><br><b>Resultados:</b> La calificación de instalación cumple con las condiciones de instalación dadas en el manual técnico de agua, en forma correcta. Se aprueba. Se 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 operación. El área donde está ubicado el equipo permite fácil identificación por parte del personal de la planta de producción y personas relacionadas.<br>Las condiciones físicas del área donde se encuentra ubicado el sistema de purificación y la distribución, están diseñadas de manera tal que permite su limpieza y mantenimiento. |  |        |               |           |
| <b>Informe escrito por:</b>   |  |        | <b>Fecha:</b> |           |
| <b>Aprobado por Garantía de Calidad QA</b>  |  |        | <b>Fecha:</b> |           |

Fuente Elaboración propia(8).

### 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  |                              |                             |
|--|------------------------------|-----------------------------|
| <b>Protocolo de validación:</b> calificación de Operación del sistema agua para uso farmacéutico   | Código # 56                  |                             |
| <b>Nombre y dirección del sitio:</b>   | Área de sólidos no estériles |                             |
| <b>Protocolo escrito por:</b>  | Fecha:                       |                             |
| <b>Protocolo aprobado por:</b>   | Fecha:                       |                             |
| <p><b>Objetivo</b><br/>           Garantizar que el sistema opera de acuerdo con las especificaciones, y registrar toda la información y los datos relevantes para demostrar que el sistema/equipo funciona según lo esperado y que cada operación unitaria cumple con el propósito para el que fue instalada.</p>   |                              |                             |
| <p><b>Alcance</b><br/>           Se realizará después de la instalación, modificación o reubicación de algún equipo/sistema y después de completar la calificación de la instalación. La toma de muestra, incluirá los puntos de muestreo mostrados en el diagrama,</p>  |                              |                             |
| <p><b>Responsabilidad</b><br/>           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)<br/>           Garantía de calidad revisará y aprobará el protocolo y el informe de la calificación de Operación -OQ-</p> |                              |                             |
| <p><b>Reporte.</b><br/>           QA revisará y aprobará el protocolo operacional OQ y el informe OQ</p>   |                              |                             |
| <p><b>Descripción</b> ya fue descrita en la calificación de instalación</p>  |                              |                             |
| <p><b>Componentes principales.</b> Hacer un listado y cuando aplique indicar el código de inventario de la empresa</p>   |                              |                             |
| <p><b>Descripción de los servicios de apoyo</b> necesarios para instalar el equipo por ejemplo, tuberías, conexiones, suministro de agua.</p>  |                              |                             |
| <p><b>Procedimiento:</b><br/>           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;</p>   |                              |                             |
| <b>Punto de muestreo</b>   | <b>Parámetro</b>             | <b>Criterio de decisión</b> |

**Ejemplo de calificación de operación -OQ- para el Sistema AUF**

|  |  |  |
|--|--|--|
| 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 eficiencia del proceso en la primera etapa                |
|  | Dureza cálcica y magnésica.                        | El resultado es el punto de partida para determinar la eficiencia 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 del punto A  |
| Punto D  | Dureza cálcica y magnésica, como CaCO <sub>3</sub> | El resultado debe ser significativamente menor al resultado del punto A  |
| Punto E  | Cloro residual                                     | El resultado debe ser significativamente menor al resultado del punto A  |
| Punto F  | Conductividad                                      | El valor de conductividad debe ser inferior al obtenido en el punto 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 el punto F  |
| Punto H  | Recuento de mesoaerobios.                          | Recuento de mesoaerobios debe ser inferior al obtenido en el 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 el punto 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.   |

**Ejemplo de calificación de operación -OQ- para el Sistema AUF**

|                      |                     |  |
|----------------------|---------------------|--|
| En cada punto de uso | TOC o conductividad | Cumplir con el requisito normativo<br>Cumplir con el requisito normativo |
|                      | Pseudomonas sp      | Exenta   |

**Informe de calificación Operacional**

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.

**Resultados:** Resultados promedio por semana de la fase 1 y fase 2, de cada punto

**Punto de muestre A**

| Ensayos                             | Especificación     | *Semana 1 | *Semana 2 | *Semana 3 | *Semana 4 |
|-------------------------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 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       |
| 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   |

**Punto de muestre B**

| Ensayos       | Especificación | *Semana 1 | *Semana 2 | *Semana 3 | *Semana 4 |
|---------------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Conductividad | ≤1000μs/cm     | 232μs/cm  | 217μs/cm  | 198μs/cm  | 210μs/cm  |

**Punto de muestre C**

| 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  |

**Punto de muestre D**

| Ensayos        | Especificación | *Semana 1 | *Semana 2 | *Semana 3 | *Semana 4 |
|----------------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Dureza cálcica | <200 mg/l      | 109mg/l   | 102 mg/l  | 93 mg/l   | 89 mg/l   |

**Ejemplo de calificación de operación -OQ- para el Sistema AUF**

|   |                       |                  |                  |                  |                  |
|---|-----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| ca y magnésica expresada como CaCO <sub>3</sub> |                       |                  |                  |                  |                  |
| <b>Punto de muestre E</b>                       |                       |                  |                  |                  |                  |
| <b>Ensayos</b>                                  | <b>Especificación</b> | <b>*Semana 1</b> | <b>*Semana 2</b> | <b>*Semana 3</b> | <b>*Semana 4</b> |
| Cloro total                                     | <0,1 mg/l             | 0,05mg/l         | 0,05mg/l         | 0,05mg/l         | 0,05mg/l         |
| <b>Punto de muestre F</b>                       |                       |                  |                  |                  |                  |
| <b>Ensayos</b>                                  | <b>Especificación</b> | <b>*Semana 1</b> | <b>*Semana 2</b> | <b>*Semana 3</b> | <b>*Semana 4</b> |
| 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 Pseudomonas sp                     | Ausente               | Ausente          | Ausente          | Ausente          | Ausente          |
| <b>Punto de muestreo G</b>                      |                       |                  |                  |                  |                  |
| <b>Ensayos</b>                                  | <b>Especificación</b> | <b>*Semana 1</b> | <b>*Semana 2</b> | <b>*Semana 3</b> | <b>*Semana 4</b> |
| Conductividad                                   |                       | 45µs//cm         | 50µs//cm         | 34µs//cm         | 42µs//cm         |
| <b>Punto de muestreo H</b>                      |                       |                  |                  |                  |                  |
| Recuento de aerobios totales                    | UFC/100 ml            | 10UFC/100 ml     | 10UFC/100 ml     | 20UFC/100 ml     | 10UFC/100 ml     |
| <b>Punto de muestreo I</b>                      |                       |                  |                  |                  |                  |
| <b>Ensayos</b>                                  | <b>Especificación</b> | <b>*Semana 1</b> | <b>*Semana 2</b> | <b>*Semana 3</b> | <b>*Semana 4</b> |
| 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 muestreo J</b>                      |                       |                  |                  |                  |                  |
| <b>Ensayos</b>                                  | <b>Especificación</b> | <b>*Semana 1</b> | <b>*Semana 2</b> | <b>*Semana 3</b> | <b>*Semana 4</b> |
| Recuento de aerobios totales                    | UFC/100 ml            | 10UFC/100 ml     | 10UFC/100 ml     | 20UFC/100 ml     | 10UFC/100 ml     |
| Presencia de Pseudomonas sp                     | Ausente               | Ausente          | Ausente          | Ausente          | Ausente          |
| <b>Punto de muestreo K</b>                      |                       |                  |                  |                  |                  |
| <b>Ensayos</b>                                  | <b>Especificación</b> | <b>*Semana 1</b> | <b>*Semana 2</b> | <b>*Semana 3</b> | <b>*Semana 4</b> |
| Recuento de                                     | UFC/100 ml            | 10UFC/100 ml     | 10UFC/100 ml     | 20UFC/100 ml     | 10UFC/100 ml     |



**Ejemplo de calificación de operación -OQ- para el Sistema AUF**

|                                      |                           |                  |                       |                        |                       |
|--------------------------------------|---------------------------|------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| aerobios totales                     |                           | 0 ml             | ml                    | ml                     |                       |
| Presencia de Pseudomonas sp          | Ausente                   | Ausente          | Ausente               | Ausente                | Ausente               |
| <b>* Valores promedio por semana</b> |                           |                  |                       |                        |                       |
| <b>Punto de USO 1</b>                |                           |                  |                       |                        |                       |
| <b>Ensayos</b>                       | <b>Especificación</b>     | <b>*Semana 1</b> | <b>*Semana 2</b>      | <b>*Semana 3</b>       | <b>*Semana 4</b>      |
| Conductividad                        | $\leq 2,3\mu\text{S//cm}$ | 1,0S//cm         | 1,2 $\mu\text{S//cm}$ | 1,17 $\mu\text{S//cm}$ | 1,3 $\mu\text{S//cm}$ |
| TOC                                  | 50mg/l                    | 48mg/l           | 51mg/l                | 48mg/l                 | 35mg/l                |
| Presencia de Pseudomonas sp          | Ausente                   | Ausente          | Ausente               | Ausente                | Ausente               |
| <b>Punto de USO 2</b>                |                           |                  |                       |                        |                       |
| <b>Ensayos</b>                       | <b>Especificación</b>     | <b>*Semana 1</b> | <b>*Semana 2</b>      | <b>*Semana 3</b>       | <b>*Semana 4</b>      |
| Conductividad                        | $\leq 2,3\mu\text{S//cm}$ | 1,0S//cm         | 1,2 $\mu\text{S//cm}$ | 1,17 $\mu\text{S//cm}$ | 1,3 $\mu\text{S//cm}$ |
| TOC                                  | 50mg/l                    | 48mg/l           | 51mg/l                | 48mg/l                 | 35mg/l                |
| Presencia de Pseudomonas sp          | Ausente                   | Ausente          | Ausente               | Ausente                | Ausente               |
| <b>Punto de USO 3</b>                |                           |                  |                       |                        |                       |
| <b>Ensayos</b>                       | <b>Especificación</b>     | <b>*Semana 1</b> | <b>*Semana 2</b>      | <b>*Semana 3</b>       | <b>*Semana 4</b>      |
| Conductividad                        | $\leq 2,3\mu\text{S//cm}$ | 1,0S//cm         | 1,2 $\mu\text{S//cm}$ | 1,17 $\mu\text{S//cm}$ | 1,3 $\mu\text{S//cm}$ |
| TOC                                  | 50mg/l                    | 48mg/l           | 51mg/l                | 48mg/l                 | 35mg/l                |
| Presencia de Pseudomonas sp          | Ausente                   | Ausente          | Ausente               | Ausente                | Ausente               |
| Conductividad                        | $\leq 2,3\mu\text{S//cm}$ | 1,0S//cm         | 1,2 $\mu\text{S//cm}$ | 1,17 $\mu\text{S//cm}$ | 1,3 $\mu\text{S//cm}$ |
| TOC                                  | 50mg/l                    | 48mg/l           | 51mg/l                | 48mg/l                 | 35mg/l                |
| Presencia de Pseudomonas sp          | Ausente                   | Ausente          | Ausente               | Ausente                | Ausente               |
| <b>Punto de USO 1</b>                |                           |                  |                       |                        |                       |
| <b>Ensayos</b>                       | <b>Especificación</b>     | <b>*Semana 1</b> | <b>*Semana 2</b>      | <b>*Semana 3</b>       | <b>*Semana 4</b>      |
| Conductividad                        | $\leq 2,3\mu\text{S//cm}$ | 1,0S//cm         | 1,2 $\mu\text{S//cm}$ | 1,17 $\mu\text{S//cm}$ | 1,3 $\mu\text{S//cm}$ |
| TOC                                  | 50mg/l                    | 48mg/l           | 51mg/l                | 48mg/l                 | 35mg/l                |
| Presencia de Pseudomonas sp          | Ausente                   | Ausente          | Ausente               | Ausente                | Ausente               |

**Ejemplo de calificación de operación -OQ- para el Sistema AUF**

|                             |                       |                  |                  |                  |                  |
|-----------------------------|-----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| nas sp                      |                       |                  |                  |                  |                  |
| <b>Punto de USO 1</b>       |                       |                  |                  |                  |                  |
| <b>Ensayos</b>              | <b>Especificación</b> | <b>*Semana 1</b> | <b>*Semana 2</b> | <b>*Semana 3</b> | <b>*Semana 4</b> |
| Conductividad               | $\leq 2,3\mu S/cm$    | 1,2S//cm         | 1,2 $\mu S/cm$   | 1,17 $\mu S/cm$  | 1,3 $\mu S/cm$   |
| TOC                         | 8mg/l $\pm$ 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           |
| <b>Punto de USO 1</b>       |                       |                  |                  |                  |                  |
| <b>Ensayos</b>              | <b>Especificación</b> | <b>*Semana 1</b> | <b>*Semana 2</b> | <b>*Semana 3</b> | <b>*Semana 4</b> |
| Conductividad               | $\leq 2,3\mu S/cm$    | 1,0S//cm         | 1,2 $\mu S/cm$   | 1,17 $\mu S/cm$  | 1,3 $\mu S/cm$   |
| TOC                         | 8mg/l $\pm$ 15%       | 9mg/l            | 12mg/l           | 6mg/l            | 8mg/l            |
| Presencia de Pseudomonas sp | Ausente               | Ausente          | Ausente          | Ausente          | Ausente          |
| <b>Punto de USO 1</b>       |                       |                  |                  |                  |                  |
| <b>Ensayos</b>              | <b>Especificación</b> | <b>*Semana 1</b> | <b>*Semana 2</b> | <b>*Semana 3</b> | <b>*Semana 4</b> |
| Conductividad               | $\leq 2,3\mu S/cm$    | 1,0S//cm         | 1,2 $\mu S/cm$   | 1,17 $\mu S/cm$  | 1,3 $\mu S/cm$   |
| TOC                         | 8mg/l $\pm$ 15%       | 11mg/l           | 7mg/l            | 8mg/l            | 10mg/l           |
| Presencia de Pseudomonas sp | Ausente               | Ausente          | Ausente          | Ausente          | Ausente          |
| Endotoxina                  | 0,25 UE/ml            | Cumple           | Cumple           | Cumple           | Cumple           |

**Ejemplo de calificación de operación -OQ- para el Sistema AUF**

| bacteriana  |                    |           |                |                 |                |
|---|--------------------|-----------|----------------|-----------------|----------------|
| <b>Punto de USO 1</b>   |                    |           |                |                 |                |
| Ensayos   | Especificación     | *Semana 1 | *Semana 2      | *Semana 3       | *Semana 4      |
| Conductividad   | $\leq 2,3\mu S/cm$ | 1,0S//cm  | 1,2 $\mu S/cm$ | 1,17 $\mu S/cm$ | 1,3 $\mu S/cm$ |
| TOC   | 8mg/l $\pm 15\%$   | 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         |
| <b>Punto de USO 1</b>   |                    |           |                |                 |                |
| Ensayos   | Especificación     | *Semana 1 | *Semana 2      | *Semana 3       | *Semana 4      |
| Conductividad   | $\leq 2,3\mu S/cm$ | 1,0S//cm  | 1,2 $\mu S/cm$ | 1,17 $\mu S/cm$ | 1,3 $\mu S/cm$ |
| TOC   | 8mg/l $\pm 15\%$   | 10mg/l    | 10mg/l         | 8mg/l           | 13mg/l         |
| Presencia de Pseudomonas sp   | Ausente            | Ausente   | Ausente        | Ausente         | Ausente        |
| <b>* Valores promedio por semana</b>  |                    |           |                |                 |                |
| <b>Conclusión:</b>  |                    |           |                |                 |                |
| La calificación de operación, se encuentra dentro de los parámetros establecidos, por tanto, se aprueban estas etapas de validación y se pasa a realizar la calificación del desempeño. |                    |           |                |                 |                |

Fuente: Elaboración propia(8).

**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.

| <b>Ejemplo de calificación del desempeño PQ</b>  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| <b>Protocolo de validación:</b> calificación de Desempeño sistema agua para uso farmacéutico   | <i>Código # 55</i>                  |
| <b>Nombre y dirección del sitio:</b>   | <i>Área de sólidos no estériles</i> |
| <b>Protocolo escrito por:</b>  | Fecha:                              |
| <b>Protocolo aprobado por:</b>   | Fecha:                              |
| <b>Objetivo</b><br>Determinar que los sistemas/equipos funcionan según lo previsto, ejecutando repetidamente el sistema en los horarios previstos y registrando toda la información y los datos pertinentes. Los resultados deberán demostrar que el desempeño cumple de forma coherente las especificaciones predeterminadas en condiciones normales.   |                                     |
| <b>Alcance</b><br>Se realizará después de que se haya completado y aprobado la calificación de Instalación (IQ) y Operación (OQ).<br>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 los procesos de regeneración de resinas, limpieza y sanitización de tuberías, con la frecuencia determinada en la fase 2 |                                     |
| <b>Responsabilidad</b><br>La persona responsable de operar el sistema o equipo realizará la calificación y registrará la información. El supervisor supervisará el estudio, verificará la finalización de los registros y escribirá el Informe de Desviación y el Informe de calificación de Desempeño.<br>Garantía de calidad revisará y aprobará el Protocolo e Informe de calificación de Desempeño             |                                     |
| <b>Descripción:</b><br>Ver este procedimiento en la calificación de desempeño  |                                     |
| <b>Componentes principales.</b><br>Ver los componentes principales en la calificación de desempeño   |                                     |
| <b>Descripción de los servicios de apoyo.</b><br>Verificar la correcta instalación del equipo, por ejemplo, tuberías, conexiones.  |                                     |
| <b>Procedimiento:</b><br>Para la calificación de desempeño del sistema AUF, ejecutar el procedimiento normal cada ensayo y registrar todos los datos requeridos y cualquier desviación del procedimiento. Se hace en 3 fases así:<br><br><b>Fase 1.</b> Se realiza durante dos semanas:  |                                     |
| 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 muestreo en el pretratamiento, 6 puntos de control y  |                                     |

**Ejemplo de calificación del desempeño PQ**

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 OQ ver tabla 3.1 de este capítulo.

El informe y aprobación de los resultados dentro de las especificaciones, permite seguir a la siguiente fase **Fase 2**. Esta actividad ratifica el desempeño del sistema. Se realiza durante dos semanas con los mismos muestreos y ensayos de la fase 1 así:

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 muestreo en el pretratamiento, 6 puntos de control y

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 OQ ver tabla 3.1 de este capítulo.

El informe y aprobación de los resultados dentro de las especificaciones, permite seguir a la fase 3

**Fase 3**. 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 realizará durante 12 meses, con muestreos y ensayos que se rigen por un plan de muestreo semanal así:

**\*Criterio de muestreo semanal**

| Puntos del sistema          | ***Total de puntos de muestreo | Lunes | Martes | Miércoles | Jueves | Viernes | Total de puntos muestreo |
|-----------------------------|--------------------------------|-------|--------|-----------|--------|---------|--------------------------|
| 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

1. Un informe que incluya las desviaciones, observadas en el período, incluida la justificación de la aceptación y el impacto en la función que permite continuar con la validación.

2. El plan de muestreo rutinario, que mantiene el programa de garantía de calidad.

3. El informe de la calificación de desempeño PQ, que ratifique la frecuencia del mantenimiento y limpieza del sistema, los cambios de repuestos y todas las actividades que forman parte de la rutina del sistema de purificación de agua,

Presentar el informe al departamento de Garantía de la Calidad -QA- o a quien corresponda según la estructura de gestión de calidad, para su revisión y 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, toda la información recogida, el resumen del informe de desviación, los resultados de las 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 validez de la calificación de desempeño.

**Evaluación**

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.

**Reporte.**

**Preparar un Informe de calificación de desempeño (PQ):**

**Ejemplo de calificación del desempeño PQ**

Este debe incluir: fecha de inicio del estudio; fecha de finalización; observaciones realizadas; problemas encontrados; integridad de la información recopilada; resumen del informe de desviación; resultados de cualquier prueba; ¿cumplen los resultados los criterios de aceptación; ubicación de los datos originales; otra 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.

**Materiales, Equipos, Documentos**

Se adjunta copia de: POE para operaciones normales del equipo o sistema bajo prueba (incluyendo formularios de registro de datos, gráficos, diagramas de materiales y equipos necesarios). Adjuntar copias.

**Lista de POE:**

Referenciar los POE específicos para las pruebas de desempeño (incluidos los formularios de registro de datos, gráficos, diagramas, materiales y equipos necesarios, cálculos y análisis estadísticos que deben realizarse, especificaciones y criterios de aceptación predeterminados). Adjuntar copias de soporte.

**Resultados de Calificación de Desempeño**

Semana\*\* 1

| Parámetro<br>Fecha |   | Conductividad (µS/cm (a 25°C entre 50 y 300 µS/cm)) | Sólidos sedimentables (ppm) | Dureza cálcica y magnésica (ppm como CaCO <sub>3</sub> ) | Cloro total (Entre 0,6 y 1,0) ppm como Cl) | TOC ppm | Recuento de *m.a. Máx. 100 UFC/ml | Determinación de Pseudomonas sp y E.coli |
|--------------------|---|---|-----------------------------|--|--|---------|-----------------------------------|--|
| 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 electrodesionización**

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  $\geq 1.3$

Cpk = determina la variabilidad del proceso (lo centrado del proceso con respecto a la media). Especificación  $\geq 1.3$

Índice de capacidad del proceso:  $Cp = \frac{ES - EI}{6\sigma}$

Datos obtenidos en un año

| Semana # | Conductividad $\mu\text{S/cm}$ | Semana # | Conductividad $\mu\text{S/cm}$ | Semana # | Conductividad $\mu\text{S/cm}$ |
|----------|--------------------------------|----------|--------------------------------|----------|--------------------------------|
| 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**

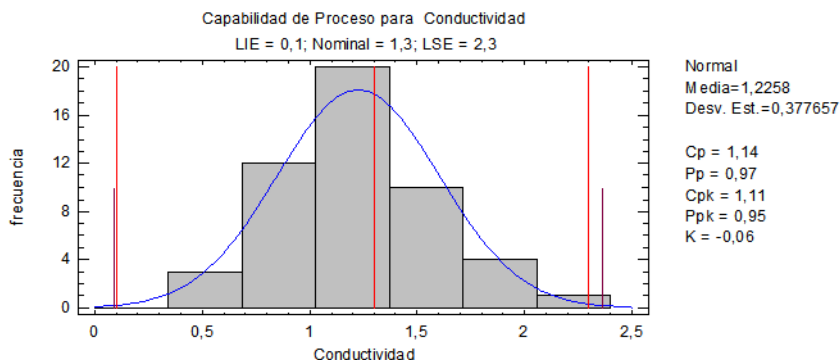


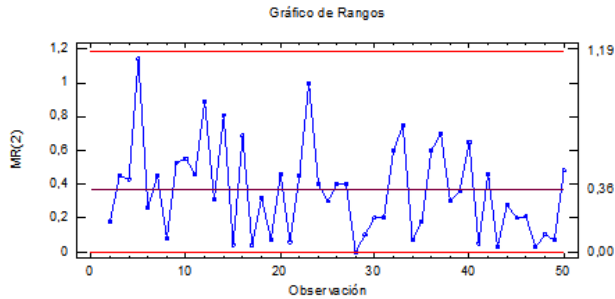
|   |   |
|---|---|
| <p><b>Distribución: Normal</b></p> <p>Tamaño de muestra= 50</p> <p>media = 1,2258</p> <p>desv. est. = 0,37765</p> | <p><b>Límites 6,0 Sigma</b></p> <p>+3,0 sigma = 2,35877</p> <p>media = 1,225</p> <p>-3,0 sigma = 0,092828</p> |
|---|---|

| Especificaciones | Observados Fuera de especificaciones | Valor Z | Estimados fuera de especificaciones | Defectos por millón |
|------------------|--------------------------------------|---------|-------------------------------------|---------------------|
| LSE = 2,3        | 0,00%                                | 2,84    | 0,22%                               | 2224,96             |
| Nominal = 1,3    | 0,00%                                | 0,2     |                                     |                     |
| LIE = 0,1        | 0,00%                                | -2,98   | 0,14%                               | 1436,56             |
| Total            | 0,00                                 |         | 0,37%                               | 3661,52             |

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 a un 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

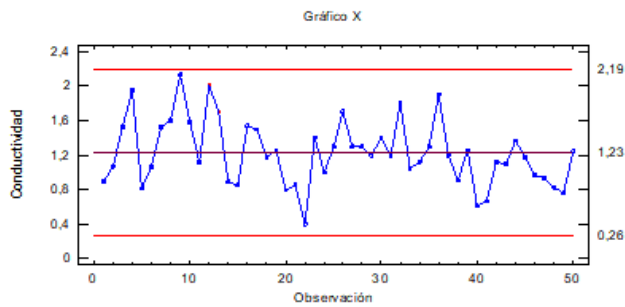
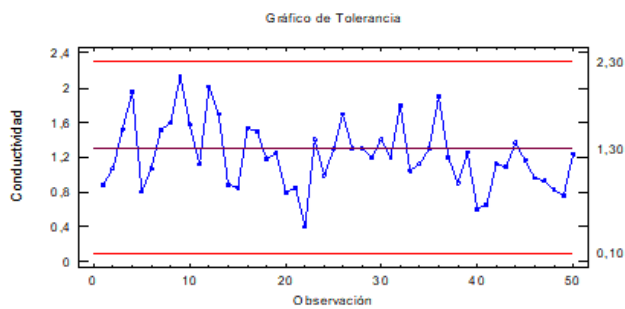


Gráfico de X y Y nos indica que los valores están dentro de especificación



Tolerancia

**Índice de Capacidad para Conductividad**

| Especificaciones | Parámetro | Capacidad | Desempeño |
|------------------|-----------|-----------|-----------|
|------------------|-----------|-----------|-----------|

|                                     |                    | <b>Corto plazo</b> | <b>Largo plazo</b> |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| LSE = 2,3<br>Nom = 1,3<br>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

**Intervalos de confianza del 95,0%**

| <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, la media 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 especifica-

ciones y en el corto plazo está centrado, en el largo plazo con tendencia a valores inferiores a la media.

### Índice de Capacidad para Conductividad

| Especificaciones                    | Límites de Tolerancia Normal para Conductividad                                     | Límites de tolerancia del 95,0% para 99,73% de la población     |
|-------------------------------------|---|---|
| LSE = 2,3<br>Nom = 1,3<br>LIE = 0,1 | Distribución Normal<br>Tamaño de muestra = 50<br>Media = 1,2056<br>Sigma = 0,398442 | □ +/- 3,64032 sigma<br>Superior: 2,65606<br>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 99,73% de la distribución cae entre -0,244855 y 2,65606. Este intervalo se calcula tomando la media de los datos +/-3,64032 veces la desviación estándar. Estos resultados pueden usarse como ayuda para seleccionar especificaciones razonables para su proceso.

### CONCLUSIÓN:

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 para uso 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 de las especificaciones requeridas, la frecuencia de mantenimiento, limpieza y regeneración y cambio de resinas, queda establecido como se hizo durante este 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 propia (8).

### 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, in situ, tiene dos variantes:

**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 generen 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 del producto final con el que está 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 limpias, donde se realizan procesos críticos 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 estén en contacto directo con el 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 de agua purificada y la validación 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 calificación y validación del sistema de 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><br>Garantizar que el diseño realizado se ajusta a las especificaciones y requerimientos de BPM y es adecuado a los requerimientos del usuario, para vapor limpio.  |             |
| <b>Verificación de la documentación del diseño:</b><br>Se verificó la documentación correspondiente a la descripción del equipo, el uso y el cumplimiento con los requisitos solicitados por el usuario. Se listan los documentos evaluados   |             |
| <b>Verificación de la documentación del diseño: Documentos evaluados:</b><br>Especificaciones funcionales, la adecuación a los requerimientos BPM<br>Especificaciones técnicas de los equipos y componentes del sistema, ejemplo, el documento DQ agua purificada y la extensión al Vapor limpio, revisar la presión en Pascales (Pa) y la capacidad del sistema en metros cúbicos por hora.<br>Planos detallados<br>Manual de operación y otros documentos que apliquen como certificados de calibración de instrumentos utilizados. |             |
| <b>Especificaciones del diseño</b><br>El sistema debe proporcionar vapor limpio, que cumpla los requisitos de éste según las BPM  |             |
| <b>Reporte de calificación de diseño:</b><br>El equipo corresponde al diseño solicitado, los componentes, materiales de tubería, válvulas etc., filtros y clase de los mismos, son los convenido en el diseño.  |             |
| <b>Resultado y Conclusión:</b><br>La revisión diseño cumple con los requerimientos del usuario, se da la aprobación para seguir a la etapa de instalación.  |             |
| <b>Registro.</b><br>Se anexa fotografías, certificados, planos y los documentos que se generan en esta etapa.   |             |

**Ejemplo de calificación del diseño DQ del sistema para Vapor limpio**
**Verificado:**
**Fecha:**
**Aprobado:**
**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.

**Ejemplo de calificación de la instalación: sistema de Vapor limpio**
**Protocolo de validación:**

calificación de instalación sistema de Vapor limpio

código # 56

**Nombre y dirección del sitio:**
**Protocolo escrito por:**

Fecha:

**Protocolo aprobado por:**

Fecha:

**Objetivo:**

Garantizar que los aspectos claves del sistema instalado se ajusta a las especificaciones de compra y a los requerimientos del usuario y evidencia documentada que sistema/equipo, cumple con los requerimientos de instalación.

**Alcance:**

Aplicar el protocolo IQ a los equipos y componentes de sistema de Vapor limpio.

**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 responsable por la revisión y aprobación del protocolo IQ.

Nombre Sistema / Equipo: Equipo para obtener vapor limpio para uso farmacéutico Código No. Vapor 77

**Descripción y componentes principales del sistema de Vapor limpio**

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

Pruebas a realizar



- Soldaduras: revisar.
- Drenabilidad: se debe tener una pendiente que garantice la drenabilidad para evitar la formación de biofilm.

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 riesgo de 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.

**Conclusión:** 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 propia (8).

### 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><br>Verificar el correcto funcionamiento (OQ) del sistema de Vapor limpio  |             |
| <b>Alcance</b><br>Evidenciar que el funcionamiento del equipo generador de Vapor, que opera conforme a las especificaciones y a los rangos de trabajo definidos por el usuario cuando trabaja en las condiciones normales de operación.   |             |
| <b>Responsabilidad</b><br>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)<br>Garantía de calidad revisará y aprobará el protocolo y el informe de la calificación de Operación -OQ-   |             |
| <b>Reporte.</b><br>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 correctos y se deja registro de esta verificación.   |             |
| <b>Procedimiento:</b><br>La calificación operacional del vapor, se realizó con un seguimiento diario durante 5 días consecutivos, se registró la apertura de todas las válvulas en forma 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 punto de muestreo, para determinar conductividad y contaminación microbiana dio resultados cumpliendo las especificaciones establecidas. |             |
| <b>Informe de calificación Operacional</b>  |             |

**Ejemplo de calificación de Operación OQ**

Al final de este seguimiento, 5 días, se analizan los resultados y se observa que el vapor cumple con los requerimientos normativos.

**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 calificación de desempeño.

**Conclusión del OQ:**

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 resultados microbiológicos indican que se mantiene la calidad de vapor limpio.

**Realizado por:****Fecha:****Verificado por:****Fecha:****Aprobado por:****Fecha:**

Fuente: Elaboración propia (8).

**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><br>Determinar que los sistemas/equipos funcionan según lo previsto, ejecutando repetidamente el proceso.  |             |
| <b>Alcance</b><br>Se realizará después de que se haya completado y aprobado la calificación de Instalación (IQ) y Operación (OQ).<br>La validación del vapor PQ se realiza, con el equipo funcionando normalmente, durante tres semanas, evaluando los puntos de uso del vapor y la calidad del agua de alimentación. El número de muestras será las suficientes para obtener datos que permitan realizar un análisis estadístico.  |             |
| <b>Responsabilidad</b><br>La persona responsable de operar el sistema o equipo realizará la calificación y registrará la información. El supervisor supervisará el estudio, verificará la finalización de los registros y escribirá el Informe de Desviación y el Informe de calificación de Desempeño.<br>Garantía de calidad revisará y aprobará el Protocolo e Informe de calificación de Desempeño  |             |
| <b>Descripción:</b><br>El proceso de obtención del vapor está descrito en la calificación de operación  |             |
| <b>Componentes principales.</b><br>Los componentes principales del equipo se registraron en la calificación de operación.   |             |
| <b>Descripción de los servicios de apoyo.</b><br>Las tuberías, conexiones, suministro de agua de inicio del proceso se encuentran registrados en la calificación de operación.  |             |
| <b>Procedimiento:</b><br>Para la validación del sistema vapor, se ejecuta el procedimiento normal de toma de muestra, se registran todos los datos obtenidos y cualquier desviación del procedimiento, que ocurra durante esta etapa.<br><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:<br>Conductividad por triplicado en cada muestreo, criterio de decisión $\leq 2,3 \mu\text{S}/\text{cm}$ a $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$<br>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 proceso PQ. .   |             |

### Ejemplo de calificación del desempeño 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 revisión y aprobación.

**Reporte.**
**Preparar un Informe de calificación de desempeño (PQ):**

El informe de PQ que incluya: la fecha de inicio del estudio, la fecha de finalización, las observaciones realizadas, los problemas encontrados, toda la información recogida, el resumen del informe de desviación, los resultados de las 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 validez de la calificación de desempeño.

**Referenciar los POE** específicos para las pruebas de desempeño (incluidos los formularios de registro de datos, gráficos, diagramas, materiales y equipos necesarios, cálculos y análisis estadísticos que deben realizarse, especificaciones y criterios de aceptación predeterminados). Adjuntar copias de soporte.

**Resultados.** Se adjuntan los resultados

**Realizado por:**

**Fecha:**

**Verificado por:**

**Fecha:**

**Aprobado por:**

**Fecha:**

**Tabla 1.** (Anexo 4, capítulo 4) Sugerencia de título: Resultados

| Prueba realizada                                   | Registro de datos individuales | Promedio           | Fecha               |
|--|--------------------------------|--------------------|---------------------|
| <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 propia (8).

## Bibliografía

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. En: Fortieth report of the 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, No 981. Geneva: World Health 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/Normatividad\\_Nuevo/Resolución\\_1160\\_de\\_2016.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución_1160_de_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 5 de marzo 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. En: Forty-fifth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations [Internet]. Washington: WHO; 2011 [citado 26 de abril de 2023]. p. 215-60. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44079?locale-attribute=en&>
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 marzo 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. 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 octubre de 2022]. 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. 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. 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 marzo 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. 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 marzo 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 marzo 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. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:8573:-9:ed-1:v1:e>
  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 marzo 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/es>
  24. WHO. Annex 2. WHO good manufacturing practices: water for pharmaceutical use. En: WHO Expert Committee on Specifications for pharmaceutical Preparations : Forty-sixth report. World Health 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 de la calidad y productividad. 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]. 2021 [citado 10 de marzo de 2023]. p. 39. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340323/9789240020900-eng.pdf>