

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de noviembre y hasta el 31 de diciembre de 2022, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
SISTEMA DE VENTILACIÓN, CALEFACCIÓN Y ACONDICIONAMIENTO DE AIRE		
1.Introducción		
Para la Industria Farmacéutica y de Insumos para la Salud es de relevante importancia el aire ambiental que se suministra a las áreas de fabricación, así como la su clasificación y el cumplimiento a de los requerimientos de cada una de ellas. La función esencial del Sistema HVAC, es contribuir al aseguramiento de calidad y pureza del producto, así como favorecer las actividades del proceso y del personal que las lleva a cabo. Las áreas de fabricación en las que los medicamentos o insumos para la salud están expuestos requieren de un ambiente controlado, el cual se logra a través de medidas de segregación y control del aire que es suministrado, permitiendo control de partículas totales y viables.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
Las áreas clasificadas deben estar diseñadas apropiadamente para el uso previsto, ya que un área que es empleada para la fabricación de productos no estériles requiere condiciones ambientales distintas a las empleadas para la producción de estériles, sean estos fabricados mediante procesamiento aséptico o mediante método de esterilización terminal. Los mecanismos para la remoción y control de los contaminantes y condiciones del aire se realizan durante varias etapas, continuas e integradas en un proceso que debe ser controlado, cuidando cada variable de acuerdo a los parámetros establecidos en su diseño, el cual tiene como base el análisis de riesgo del proceso y del producto que se fabricará. Los contaminantes principales en el aire ambiental son clasificados en partículas viables o microorganismos y partículas totales, presencia de vapor de agua o de otras sustancias extrañas.		
Términos y definiciones		
<i>Cuarto limpio.</i> Área en la que se controla la concentración de partículas en el aire, y que es construido y utilizado de tal manera que se minimice la introducción, generación y retención de partículas dentro del área y en las que se controlan la presión del aire, la temperatura, la humedad relativa y los patrones de flujo de aire. otros parámetros relevantes, por ejemplo, la temperatura, la humedad relativa y de ser		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
necesario, la diferencial de presión con respecto a los cuartos circundantes. <i>Cuarto No Clasificado.</i> Área que no tiene especificada la concentración de partículas en el aire, en el cual se llevan a cabo actividades de soporte a la producción, como los almacenes y esclusas aledañas al mismo, se localiza periférico a las áreas de manufactura. <i>Zona limpia.</i> Espacio dedicado en el cual se controla la concentración de partículas en el aire y que es construido y utilizado de tal manera que se minimice la introducción, generación y retención de partículas dentro de la zona y en otros parámetros relevantes, por ejemplo, temperatura, % de humedad relativa y diferenciales de presión, son controlados según sea necesario. Nota: esta zona puede ser abierta o cerrada y puede o no ser situado en un cuarto limpio. <i>Partícula.</i> Objeto sólido o líquido que, para propósitos de clasificación de la limpieza del aire, se enmarca dentro de una distribución acumulativa que se basa en un tamaño de umbral (límite inferior) en el rango de 0.1 a 5 µm. <i>Tamaño de partícula.</i> Diámetro de una esfera que produce una respuesta, dada por un instrumento de conteo de partículas, que es equivalente a la		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
respuesta producida por la partícula siendo medida. Nota: para instrumentos de conteo de partículas discretas, dispersión de luz, se utiliza el diámetro óptico equivalente. <i>Concentración de partículas.</i> El número de partículas individuales por unidad de volumen de aire. <i>Distribución de tamaño de partícula.</i> Distribución acumulativa de la concentración de partículas en función del tamaño de partícula. <i>Estados de ocupación.</i> La cantidad de partículas de aire medidas en un cuarto limpio o zona limpia se define en uno o más de los tres estados de ocupación, nueva, estática y dinámica. <i>Flujo de aire.</i> Volumen de aire por unidad de tiempo, moviéndose a través de un ducto o espacio. <i>Cambios de aire por hora.</i> Volumen de aire por unidad de tiempo (hora) que entra a un espacio dividido por el volumen total del espacio. <i>Presión diferencial.</i> Es la diferencia en presión estática entre dos espacios, el resultado del flujo de aire a través de cualquier apertura entre los dos espacios controlados. Su aplicación ayuda al		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
control de la contaminación entre las áreas o cuartos limpios. <i>Nueva.</i> Condición en la que el cuarto limpio o zona limpia esta recién terminada o recién modificada, la instalación se ha completado con todos los servicios conectados y funcionando, pero sin el equipo de producción, materiales o personal presente. <i>Estática.</i> Condición en la que la instalación se ha completado con el equipo instalado y operando de manera correcta y acordada entre el instalador y el usuario, pero sin personal presente. <i>Dinámica.</i> Condición operativa que presenta la presencia de materias primas, materiales, personal activo y el equipo operando, puede reflejar el peor caso de los escenarios reales.		
2. Tipos de aire y tipos de ambiente de proceso El aire de proceso se clasifica de acuerdo al grado de limpieza que tenga, y se mide por el contenido de partículas totales por unidad de volumen de aire y partículas viables por unidad de volumen de aire o por placa. La pureza del aire deberá estar en relación directa con el uso y aplicación que se le dará al producto para la salud que se fabrica en cada tipo de área de proceso de las instalaciones. En la tabla 1 se presenta la clasificación de áreas y		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
especificaciones del aire, así como por sus especificaciones de biocarga. Habrá áreas identificadas como "Cuartos no clasificados" que son de soporte o ayuda a las áreas clasificadas de producción; estas podrían afectar la función o la clasificación de las áreas, por lo que deben establecerse precauciones para evitar estos riesgos, garantizando y midiendo durante el funcionamiento normal la comunicación entre ellas, por medio de barreras físicas, códigos de vestido o esclusas.		
Tabla 1. Clasificación de áreas y especificaciones del aire		

Clasificación	Número máximo permitido de partículas/m³ igual o mayor que el tamaño tabulado		Partículas viables Límites recomendados para contaminación microbiana	Diferencial de presión y flujo de aire (Pa)	Cambios de aire por hora ca/h	Temp. (°C)	Humedad Relativa (% HR)
	Condiciones estáticas/dinámicas		UFC/m³				
	≥ 0.5 µm	≥ 5 µm					
Clase A (ISO-Clase 5)	3 520 / 3 520	20 / 20	< 1/m³ < 1/placa s. ⁽¹⁾ < 1/placa c. ⁽²⁾ < 1/guante	> 15 flujo de acuerdo al diseño	n.a.	18 a 25	30 a 65
Clase B (ISO-Clase 6)	3 520 / 352 000	29 / 2 900	10/m³ 5/placa s. ⁽¹⁾ 5/placa c. ⁽²⁾ < 5/guante	> 15 flujo de acuerdo al diseño	40 a 60	18 a 25	30 a 65
Clase C (ISO-Clase 7)	352 000 / 3 520 000	2 900 / 29 000	100/m³ 50/placa s. ⁽¹⁾ 25/placa c. ⁽²⁾ --	> 10 flujo de acuerdo al diseño	20 a 60	18 a 25	30 a 65

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Clase D (ISO-Clase 8)	3 520 000 / No definido	29 000 / No Definido	200/m ³ 100/placa s. ⁽¹⁾ 50/placa c. ⁽²⁾ --	> 5 Presión negativa o positiva dependiendo del diseño del área o esclusa	10 a 20	18 a 25	30 a 65
ISO-Clase 9	35 200 000 / n.a.	290 000 / No Definido	n.a.	Presión negativa con respecto a áreas controladas y presión positiva con respecto a áreas no clasificadas.	n.a.	18 a 25	n.a.

(1) Placa de sedimentación: Placas de 90 mm de diámetro

(2) Placa de contacto: 55 mm de diámetro

(3) Muestreo de superficies: 100 cm²

Dice	Debe decir	Justificación*
3. Esquema general del Sistema Debido a lo anterior El sistema HVAC es uno de los elementos principales para el control ambiental ya que, mediante la filtración, los caudales de aire y diferenciales de presión es posible establecer una barrera física a la contaminación por partículas, microorganismos y evitar la contaminación cruzada, a la vez que permite condiciones de confort al personal lo cual cobra relevancia en áreas donde el control de microorganismos es esencial como las áreas donde se efectúan procesos asépticos. Un sistema de aire ambiental convencional está integrado por elementos básicos entre ellos manejadoras de aire, sistema de ductos de distribución de aire ambiental, sistemas de		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
filtración, condensadores, serpentines, sistema de extractores, sistemas de deshumidificación, etc. Sin embargo, para el diseño, la instalación y la operación de sistemas de aire ambiental para uso en instalaciones farmacéuticas o para insumos para la salud, es importante efectuar la gestión de los riesgos relacionados al producto y al proceso del que se trate ya que con base en esto se establecerán los requerimientos de cumplimiento para los sistemas HVAC como son velocidad de flujo de aire, diferenciales de presión, número de cambios de aire por hora, conteo de partículas, temperatura, % de humedad relativa, planes de monitoreo, etc. Los párrafos siguientes son una breve descripción de los componentes esenciales del sistema y los puntos de calificación asociados con ellos. El propósito es marcar los puntos a enfocar en el diseño, la instalación y los parámetros de monitoreo que faciliten su calificación y las medidas de control para el mantenimiento del estado calificado.		

Líneas de fabricación	Procesos	Clasificación en el punto de operación	Consideraciones	Tecnologías o equipos de soporte
No estériles (desde muestreo, pesado y surtido de materias primas)	Sólidos	ISO Clase 8	donde se generan polvos presión negativa con respecto a áreas adyacentes	Colectores de polvo
	Sólidos efervescentes		control del % de H.R no más de 30%	
	Líquidos/semisólidos		presión positiva en cascada	

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Estériles (desde muestreo, pesado y surtido de materias primas)	Esterilización terminal	ISO Clase 7	Filtros terminales HEPA, presión positiva en cascada	Aisladores Sistemas de Barrera de Acceso Restringido (RABS) Formado-Llenado-Sellado (FFS) y Soplado-Llenado-Sellado (BFS)
	Procesamiento aséptico	ISO Clase 5		
Acondicionamiento	Secundario	ISO Clase 9	presión positiva con respecto a áreas no clasificadas.	
Laboratorio de control de calidad	fisicoquímicos	NA	presión positiva respecto al medio ambiente externo	Campanas de extracción
	microbiológicos	ISO Clase 5	presión positiva en cascada	Campanas de flujo laminar Cabinas de bioseguridad Aisladores
Almacén de insumos		NA		

Dice	Debe decir	Justificación*
Los párrafos siguientes son una breve descripción de los componentes esenciales del sistema y los puntos de calificación asociados con ellos. El propósito es marcar los puntos a enfocar en el diseño, la instalación y los parámetros de monitoreo que faciliten su calificación y las medidas de control para el mantenimiento del estado calificado.		
Componentes mayores		
Unidades manejadoras de aire (UMA) juega un papel importante en los sistemas de aire ambiental Es el componente encargado de procesar el aire que acondiciona y utilizará en el sistema de aire		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
completo, juega un papel importante ya que permite tratar el aire a fin de controlar sus condiciones de acuerdo a las especificaciones para que sea suministrado a las áreas de producción. Las UMA están integradas, como mínimo, de los siguientes elementos: Motor, ventilador, Banco o sección de filtros los cuales van desde rejillas, prefiltros, filtros de baja, mediana y alta eficiencia (HEPA). <i>Filtros:</i> las áreas correspondientes a clase A (ISO 5), B (ISO 6) y C (ISO 7) deben contar como mínimo con filtros terminales HEPA de 99.97 % de eficiencia referidos a partículas de 0.3 µm. En el caso de clase D (ISO 8) deben contar como mínimo con filtros de eficiencia de 95 % y para ISO clase 9 deben contar como mínimo con filtros de eficiencia de 85 %. Los filtros de alta eficiencia (HEPA) son sometidos a pruebas de integridad una vez instalados, con una frecuencia recomendada de cada 6 meses, pero no superior a 12 meses. El propósito de la ejecución de la prueba de integridad es asegurar que el medio filtrante, marco del filtro y el sello del filtro están libres de fugas. La sustancia seleccionada para las pruebas de integridad de los filtros HEPA no deben promover el crecimiento microbiano y el aerosol generado debe estar integrado por un número suficiente de partículas de tamaño controlado, debe medirse la concentración del aerosol antes del filtro y después del mismo.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<i>Condensadores y serpentines:</i> Son los componentes que permitan el control de la temperatura y humedad requerida en las áreas productivas ya sea para el enfriamiento o calentamiento del aire. Debe considerarse la posibilidad de usar humidificación para climas fríos o áridos o por el contrario deshumidificación para el control en áreas de alta humedad (ejemplo, producción de efervescentes). <i>Ventiladores:</i> la selección de los ventiladores es crítica para mover la cantidad adecuada de aire controlado ya sea en la inyección, retorno o extracción y lograr la diferencial de presión requerida. Se deben considerar los requerimientos y diseños necesarios para efectuar la selección de los ventiladores de tipo tapón/de pleno o ventiladores centrífugos o de otro tipo. <i>Turbina/motores:</i> es necesario controlar el volumen de aire entregado a las áreas de producción, la selección del motor se efectuará de acuerdo al caudal de aire requerido, considerando el volumen del área a la que da servicio. También debe instalarse un sistema de conexión aterrizado. Se debe contar con conexión a tierra física. <i>Sistemas de extracción:</i> son aquellos sistemas que regulan la salida del volumen de aire. El sistema toma el aire de retorno, de las áreas, por medio de		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
rejillas conectadas a ductos especiales. Las rejillas se instalan en cantidad suficiente, ubicándose preferentemente esencialmente en las partes bajas de los cuartos y en sentido contrario a los difusores de inyección de aire, con el propósito de cumplir con los patrones de flujo de aire diseñados, evitando zonas de bajo o nulo movimiento del aire, permitiendo la homogenización de su calidad y la ventilación adecuada.		
Sistema de recirculación y de inyección de aire fresco.		
Existen dos conceptos básicos para el suministro de aire: un sistema de recirculación; y un sistema de aire 100 % fresco. Para definir el tipo de sistema que se implementará debe efectuarse la gestión de riesgo que considere el tipo de producto, los procesos o si se trata de instalaciones monoproducto, entre otras; a fin de garantizar que no existe riesgo de contaminación o contaminación cruzada. <i>Sistemas de recirculación.</i> El sistema HVAC puede recircular una parte importante del volumen del aire ya acondicionado; sin embargo, deben considerarse componentes específicos para este tipo de diseños, por ejemplo, la implementación de filtros (en la extracción de aire) con la finalidad de remover contaminantes y prevenir la contaminación cruzada, con base en la gestión de riesgos. El % de aire que puede ser recirculado no debe ser determinado		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
arbitrariamente sino con base en el diseño conceptual del mismo, la recirculación puede efectuarse hasta en una proporción del 80 %, es decir 20 % de aire fresco, en las instalaciones donde se produzcan insumos para la salud de bajo riesgo. (Tabla de tipos de formas farmacéuticas) <i>Sistemas de inyección de aire 100 % fresco.</i> En las áreas donde se realizan procesos o se manejan productos sólidos, el aire debe ser suministrado nuevo al 100 %. Al desecharlo el diseño del sistema debe considerar componentes específicos a la salida del aire al ambiente; tales como implementación de colectores de polvos o filtros en la rejilla de extracción o en la unidad de extracción. En los casos de productos de alta potencia o de alto riesgo, el sistema HVAC debe de ser dedicado e independiente. Para la contención de áreas el HVAC juega un papel fundamental, para lograr este objetivo se debe poner especial importancia en los parámetros como diferencial de presión, dirección de flujo, entre otros. En las áreas donde se llevan a cabo procesos que incluyen manipulación de microorganismos o líneas celulares usadas en la producción de biológicos, por encima del nivel BSL2, no se puede efectuar recirculación de aire y los sistemas deben ser independientes y dedicados. Sistema de distribución.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
La configuración de distribución de los ductos debe permitir depende de la ubicación y cantidad adecuada de los puntos de inyección de aire ambiental. <i>Ductería:</i> existen aspectos a considerar para el diseño e instalación de la ductería de distribución tales como la integridad de los ductos ante la presión y volumen de aire en operación ya que es necesario garantizar la hermeticidad a fin de poder cumplir con parámetros tales como volumen de aire inyectado, número de cambios de aire por hora y el riesgo de fugas de aire y contaminación cruzada. Otro aspecto a considerar es el tipo de material del que deben ser fabricados. <i>Difusores y extractores de aire:</i> estos dispositivos son importantes para la distribución de aire en las áreas de producción. La ubicación adecuada de dichos puntos es vital para suministrar el aire adecuadamente, la ubicación deficiente puede provocar zonas muertas con aumento en las partículas totales o un flujo de aire excesivo con turbulencia, no deseada. Asimismo, debe evitarse su bloqueo por equipos o mobiliario o durante la operación del cuarto. La elección de materiales de estos debe ser compatible con los materiales de construcción requeridos en el área de producción. Aunque en sentido estricto, los colectores de polvo (y otros equipos de extracción de aire) no forman parte del sistema HVAC, debe considerarse su		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
efecto para fines del balanceo de las diferenciales de presión en las áreas donde estos se encuentren instalados. El balanceo de aire y presiones de las áreas deberá tomar en cuenta todas las inyecciones y extracciones de las áreas, así como el diseño de las áreas, tipo y cantidad de puertas, presencia de esclusas y otros elementos estructurales.		
Sistema de monitoreo y control		
Es importante enfatizar que el proceso de purificación y acondicionamiento de aire es continuo y es influido por factores externos como el clima y la calidad del aire ambiental, así como por factores internos, como la presencia de diferentes cantidades de personal, operación de motores de equipos, generación de calor debido al proceso mismo y sus distintas etapas, la utilización de combustión de gases, la presencia de gases criogénicos requeridos para el proceso o la generación de vapor de agua derivada de procesos específicos presentes en el área de trabajo, de tal manera que resulta fundamental medir la calidad del aire y las condiciones ambientales del aire para poder controlar el sistema de HVAC y se hagan los ajustes de manera inmediata para poder asegurar la calidad del producto que está en proceso de fabricación, así mismo se deberán tener los procedimientos necesarios para tomar las acciones de protección al producto o al personal en caso de que la calidad de aire o las condiciones ambientales puedan ser adversas.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
El control de un sistema de aire, es muy diverso, ya que puede ser manual o automatizado en diferente grado. Actualmente se está requiriendo un mayor control en este tipo de sistemas, el cual incluye el monitoreo de temperatura, % de humedad relativa, diferencial de presión, flujo de aire y otras variables como conteo de partículas totales y monitoreo microbiológico. Hay sistemas de control que monitorean la temperatura, % de humedad relativa, diferencial de presión, que indican si se tiene algún problema para poder tomar acciones. También sistemas diseñados con ajuste automático de temperatura, % de humedad relativa, flujo de aire y presiones, cuando se abren las puertas o varían condiciones durante el desempeño del sistema y que mantienen las condiciones estables y dentro de especificaciones. Es muy conveniente que en los parámetros, se definan, siempre que sea posible con bases estadísticas, los límites de alerta para que aún se tenga tiempo suficiente para poder tomar medidas de control y no en el momento en que los parámetros ya están fuera de especificaciones. También se deben incluir sistemas de alarma para alertar de inmediato cuando hay una situación fuera de especificaciones. El módulo de control de un sistema HVAC presenta los siguientes componentes principales: 1. Centro de control de motores		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
a. Interruptores eléctricos b. Variadores de frecuencia para motores c. Red eléctrica 2. Control de electroválvulas a. Electroválvulas b. Componentes electrónicos c. Red eléctrica 3. Tablero de control a. Instrumentos de medición asociados b. Interruptores y controles 4. PLC o Sistema computarizado a. Hardware b. Software 5. Sistemas de alarma a. Alarmas b. Cableado c. Lógica o ingeniería del Sistema de alarmas Sistemas de control computarizados. En caso de que el sistema HVAC cuente con un sistema computarizado para su control y monitoreo, éste debe ser validado de acuerdo a lo indicado en los procedimientos de la empresa y cumpliendo lo establecido en con lo que señala la versión vigente de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1, <i>Buenas prácticas de fabricación de medicamentos</i> o con la norma oficial mexicana que aplique a la industria de productos de la salud que corresponda.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
El diseño y la calificación del sistema de HVAC debe realizarse bajo un esquema de gestión de riesgo y tomar en cuenta las recomendaciones y medidas de mitigación generadas en el estudio. Dentro de la metodología de la gestión de riesgo, existen distintas herramientas que pueden ser útiles para llevar a cabo un análisis completo y establecer las medidas estructurales y administrativas para diseñar, poner en marcha y calificar este tipo de sistemas. generarse a partir de los requerimientos de usuario específicos para este sistema, tomando en cuenta la capacidad y mecanismos de comunicación tecnológica y manejo de datos que realizará durante el monitoreo y control. Los aspectos de seguridad de datos deben ser prioritarios, asegurándose que los parámetros de operación, incluidos en los programas no puedan ser modificados y que los registros de valores de las variables críticas, como temperatura, % de humedad relativa, presión diferencial puedan ser observados y almacenados sin sufrir modificaciones, debe contar con reportes de auditorías de movimientos del sistema (Audit Trail) que no sean modificables. El control de acceso, registro de usuarios, respaldo de información, planes de contingencia y emisión de reportes son temas que deben ser definidos desde la etapa del diseño y comprobados durante la ejecución de los protocolos de calificación.		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
La calificación del sistema computarizado sigue el mismo esquema de los protocolos y su secuencia, de acuerdo al PMV, iniciando con la Calificación / Calificación de Diseño y continuando con la Calificación de Instalación, Operación y Desempeño. De acuerdo a la clasificación GAMP. La calificación del Sistema computarizado debe llevarse a cabo de manera simultánea y coordinada con la calificación del sistema HVAC que controla. generarse a partir de los requerimientos de usuario específicos para este sistema, tomando en cuenta la capacidad y mecanismos de comunicación tecnológica y manejo de datos que realizará durante el monitoreo y control. Los aspectos de seguridad de datos deben ser prioritarios, asegurándose que los parámetros de operación, incluidos en los programas no puedan ser modificados y que los registros de valores de las variables críticas, como temperatura, % de humedad relativa, presión diferencial puedan ser observados y almacenados sin sufrir modificaciones, debe contar con reportes de auditorías de movimientos del sistema (Audit Trail) que no sean modificables. El control de acceso, registro de usuarios, respaldo de información, planes de contingencia y emisión de reportes son temas que deben ser definidos desde la etapa del diseño y comprobados durante la ejecución de los protocolos de calificación.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
La calificación del sistema computarizado sigue el mismo esquema de los protocolos y su secuencia, de acuerdo al PMV, iniciando con la Calificación / Calificación de Diseño y continuando con la Calificación de Instalación, Operación y Desempeño. De acuerdo a la clasificación GAMP. La calificación del Sistema computarizado debe llevarse a cabo de manera simultánea y coordinada con la calificación del sistema HVAC que controla.		
4. Diseño del sistema		
En el diseño de un sistema HVAC para la industria de insumos para la salud juegan un papel muy importante los conceptos y lineamientos de las buenas prácticas de fabricación y las buenas prácticas de ingeniería. Debe realizarse bajo el esquema de la Gestión de riesgos, seleccionando la herramienta de análisis de riesgo más adecuada para el tipo de funcionamiento del sistema HVAC y los procesos que se realizarán en las instalaciones a las que dará servicio. Es esencial la participación de un equipo multidisciplinario de profesionales para atender los diferentes temas y enfoques que requiere este tipo de proyectos. En el proceso de diseño es muy importante no perder de vista que el propósito del sistema HVAC es proveer aire limpio a las áreas controladas de fabricación, de acuerdo a su clasificación requerida, satisfaciendo las necesidades de los productos y procesos y personal, cumpliendo al mismo tiempo los requisitos de las buenas		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice		Debe decir	Justificación*
prácticas de ingeniería, las normas industriales que apliquen, los requerimientos de la empresa y fundamentalmente los requerimientos regulatorios y las buenas prácticas de fabricación. Es esencial analizar la distribución de las áreas de las instalaciones de fabricación y su relación con el proceso desde el punto de vista de la prevención de la contaminación que pudiera darse en las áreas críticas del proceso. El trabajo de diseño se desarrolla en varios pasos secuenciales, donde cada uno de ellos genera documentos que pueden ser considerados como entregables.			
Etapa	Documentos entregables		
Requerimientos del usuario, técnicos y regulatorios	Cuadro de requerimientos del sistema, Matriz de Trazabilidad .		
Diseño conceptual	Descripción, planos BPF, especificaciones de los tipos de aire, características de las áreas.		
Diseño básico, estructural y funcional	Planos del sistema y sus componentes mayores, planos BPI de las áreas, esquema del módulo de monitoreo, control y alarmas.		
Diseño de detalle	Descripción detallada del sistema, colección completa de planos detallados, fichas técnicas de los equipos		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice		Debe decir	Justificación*
	mayores y accesorios, catálogo de conceptos.		
Documentos y respaldo de construcción	Plan de construcción e instalación por etapas, programa de actividades, especificaciones intermedias y control de calidad de los trabajos, pruebas y retos. Bitácoras y registros.		
<i>Nota: Las etapas y documentos entregables indicados en la tabla no es limitativa, por lo que podrán incrementarse en función a la ingeniería y alcance del proyecto.</i>			
Requerimientos del sistema HVAC			
El concepto de requerimiento corresponde a los puntos y/o condiciones que se deben cumplir para satisfacer las especificaciones y requisitos que definen la calidad del sistema que está siendo diseñado. Un término usado frecuentemente para definir este concepto es el de Requerimientos de Usuario (RU). Los requerimientos se han dividido en tres tipos para identificar su origen y el aspecto de la calidad del sistema que están señalando. Los requerimientos del usuario, los requerimientos técnicos y requerimientos regulatorios.			
Requerimiento del usuario			
Estos requerimientos tienen como base el tipo de productos que se van a fabricar y los procesos que se utilizarán para obtenerlos.			

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
De los productos se debe tomar en cuenta la forma farmacéutica, sus especificaciones, especialmente las relacionadas con los aspectos de contenido microbiológico, de partículas, % de humedad relativa y riesgos de contaminación química. Del proceso es importante señalar las etapas en las que se desarrolla, los pasos críticos en los cuales el producto en proceso puede sufrir modificaciones no deseables, así como el grado de control que debe establecerse para generar productos que cumplan sus especificaciones de manera segura y consistente. Los aspectos de volumen de producción, tiempos de procesos, tipo de maquinaria que será utilizada, cantidad de personas que participarán en el proceso, los materiales que serán utilizados y las diferentes etapas del proceso mismo deben ser analizados generando un documento de ingeniería con toda la información y sus referencias. De manera paralela se deben establecer todas las medidas de seguridad y salud ocupacional indispensables para la protección del personal que participara en cada etapa o paso del proceso. Es importante considerar también la disposición correcta de los desechos que se generen a lo largo de todo el proceso, incluyendo las formas de minimizar, controlar, captar y contener los diferentes tipos de desecho.		
Requerimientos técnicos		
Los requerimientos técnicos se refieren a los servicios auxiliares o auxiliares e instalaciones		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
arquitectónicas que necesita cada uno de los componentes mayores del sistema y sus accesorios principales. Basamentos y construcciones especiales, mecanismos de soporte y sujeción, localización ya sea en interior y protegido o colocado directamente en el exterior del edificio. Si los equipos o componentes mayores necesitan un tipo de energía eléctrica especial, alimentación de sistemas hidráulicos o neumáticos con sus correspondientes especificaciones del servicio y su consumo estimado. También es importante identificar la localización de los módulos de control, o sistemas computarizados, sus especificaciones y servicios necesarios o cuartos especiales, para su funcionamiento correcto y seguro. Las necesidades de espacio y su localización son planteadas en el cuadro de requerimientos técnicos del sistema. Este espacio está dado por las dimensiones de los equipos, sus tuberías, conexiones y los espacios necesarios para que los operadores o usuarios puedan operarlos y darles mantenimiento. Debe tomarse en cuenta el control de acceso a estas instalaciones especiales.		
Requerimientos regulatorios		
Los requerimientos regulatorios están definidos por las normas y reglamentos que deben ser cumplidos, especialmente cuando el sistema esté operando y se esté realizando el proceso y la fabricación de producto, es decir temas de buenas		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
prácticas de fabricación, sin embargo, se deben tomar en cuenta también la normatividad asociada a la construcción, instalación y manejo del sistema desde el punto de vista industrial, ecológico y de seguridad del personal. Será importante también considerar el mercado en el cual serán comercializados los productos y las normas de la región o país a los que serán enviados.		
Diseño conceptual		
En esta primera etapa del Diseño se integra la información generada en el análisis de los requerimientos y se plantean las soluciones con el enfoque de satisfacer los requisitos planteados en ellos. Basándose en la información del proceso y sus elementos se plantean alternativas de la distribución de áreas y sus dimensiones, se establecen las condiciones ambientales para cada área, se revisa la interrelación entre ellos y se describe la información en las fichas técnicas de las áreas. Un tema importante es la localización, diseño y uso de las esclusas y los dispositivos o cajas de transferencia de materias primas, materiales o productos. Entendiendo por esclusa el cuarto o espacio designado para servir como un medio de transferencia entre áreas con diferente calidad de aire o clasificación. El tipo de aire o clasificación		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
que debe tener la esclusa debe ser el mismo del área de calidad más alta o mejor clasificación. Una condición fundamental en las esclusas es que solamente se puede abrir una puerta y nunca dos o más, de manera simultánea y para lograr este fin deben contar con mecanismos de control y alarma de apertura de puertas, mecánicos, eléctricos o electrónicos. Las esclusas también permiten el control de los requerimientos de contención en áreas críticas de instalaciones especiales, pudiendo ser el flujo de aire, a través de las diferentes áreas en relación, en cascada, es decir en una sola dirección, o tener esquemas donde la esclusa sea negativa/negativa con respecto a los cuartos con los que se conecta y funcionar como un pozo de extracción de aire y partículas, o tener un esquema positivo/positivo evitando que los ambientes de los cuartos puedan ponerse en contacto directo. Estos esquemas se definen de acuerdo al análisis del proceso y los riesgos involucrados en el control de la contaminación de los productos en sus diferentes etapas. El caso de los Pass box o transfers es similar, funcionan como un amortiguador del riesgo de contaminación entre áreas de diferentes características, clasificación o limpieza de aire, pueden ser pasivos, es decir que no cuentan con inyección y extracción de aire o ser de tipo activo o dinámico, en cuyo caso funcionan como un área o cuarto pequeño. También deberán contar con		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
mecanismos de control, que eviten que se abran las puertas de manera simultánea, sanitización y si aplica, alarma de apertura de puertas. A partir del este esquema de distribución de áreas, se realizan los cálculos iniciales considerando la ganancia térmica o de humedad relativa, del las áreas las cuales se define en función de los equipos de producción que se instalarán, personal que laborará y condiciones que aporte el proceso propiamente. Con base en estos se define la estructura del sistema HVAC, el número y tamaño de las unidades manejadoras de aire, unidades de extracción, el recorrido de los ductos, la colocación de los difusores rejillas de plafón, rejillas bajas y filtros terminales, si se requieren, así como los subsistemas que le dan soporte. En los planos arquitectónicos y de colocación de equipos se presenta la información de la cascada de presiones, dirección del flujo de aire y presiones diferenciales. También se representan las ubicaciones de los difusores de aire y las rejillas de extracción de aire, lo que permite visualizar el modelo de funcionamiento del HVAC. Se resume en tablas la clasificación de las áreas y se representa en planos. Los documentos que se generan son principalmente, la descripción de las instalaciones, planos arquitectónicos, de localización de los equipos, unifilares, los de flujos de personal,		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
materias primas y materiales, productos y desechos, las características de las áreas desde el punto de vista constructivo y con respecto al sistema HVAC, las especificaciones de los tipos de aire, las fichas técnicas y el esquema general del sistema de monitoreo, control y alarmas.		
Diseño básico, estructural y funcional		
A partir de la información del Diseño Conceptual se desarrolla la siguiente etapa en la que se hacen los cálculos de generación de aire, consumos de energías, dimensionamiento de los equipos mayores y accesorios básicos. Se define y describe el funcionamiento de cada componente y del sistema completo. Se plantean los mecanismos de balanceo y control. Se desarrolla la lógica del sistema de monitoreo, control y alarmas, se seleccionan sus componentes y su tecnología. Esta información se documenta en las fichas técnicas de los equipos que constituyen el Sistema HVAC, los planos de distribución y conducción de aire, la ingeniería del módulo de monitoreo, control y alarmas.		
Diseño de detalle		
En esta etapa se complementa la información de las diferentes disciplinas que participan en el diseño, construcción e instalación de cada uno de los componentes y el sistema entero. La información técnica de todos los elementos del sistema es detallada, retada y documentada.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
El funcionamiento ha sido revisado y comprobado técnicamente. La documentación que contiene este nivel de información está integrada por la descripción completa del sistema, la colección de los planos detallados de cada ingeniería, las fichas técnicas de los equipos mayores y accesorios, el catálogo de conceptos y la información necesaria para la construcción e instalación. La revisión de los planos y documentos generados en esta etapa es indispensable, ya que dichos documentos serán la base para la elaboración de los protocolos de comisionamiento, por lo que deben haber sido revisados en su totalidad y estar libres de errores u omisiones. Antes de continuar con la siguiente etapa, todos los planos deben de tener el estatus de aprobados para construcción (APC).		
Documentos y respaldo de construcción		
Con la información de la ingeniería de detalle aprobada, se puede proceder a la organización de la construcción e instalación del sistema HVAC. El grupo interdisciplinario responsable de la construcción, instalación de todos los equipos mayores, accesorios y los servicios ancilares que darán soporte al sistema HVAC deberá desarrollar el plan detallado para realizar de manera física lo planteado en el diseño teórico aprobado. El plan de construcción abarca los aspectos arquitectónicos y de las diferentes ingenierías de soporte y en él se describe el proyecto traducido		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
en actividades, fechas, responsabilidades de los distintos grupos que van a participar en la realización de esta etapa del proyecto. Se utilizan herramientas de planeación como programas, rutas críticas, listas de actividades interrelacionadas, de tal manera que sirva para coordinar, dar seguimiento y ejecutar de manera precisa todas y cada una de las acciones que darán como resultado el lugar adecuado donde será colocado, instalado y posteriormente puesto en marcha el sistema HVAC. El plan de instalación está enfocado principalmente a los componentes del sistema HVAC. La responsabilidad mayor recae en la empresa especialista seleccionada para ejecutar todos los aspectos establecidos en ingeniería de detalle aprobado. Tanto el plan de construcción como el de instalación deben estructurarse por etapas, en las cuales se definen los puntos clave y la forma en que deben ser documentados y evaluados para asegurar el éxito del proyecto. Las especificaciones intermedias, el control de calidad de los trabajos, el planteamiento de las pruebas que deberán realizarse para confirmar el avance satisfactorio de cada etapa del proyecto, así como la documentación correspondiente, que evidencia el apego al proyecto original, forman la parte esencial del paquete documental que será entregado antes de iniciar las pruebas funcionales y puesta en marcha del sistema.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
5. Calificación del diseño		
En caso de haber cambios en el diseño del sistema HVAC se debe documentar de acuerdo al sistema de Control de cambios de la empresa. su sistema de gestión de calidad. Este trabajo se realiza revisando el diseño desde su etapa Conceptual, hasta que se encuentra en su estado de emisión Aprobado Para Construcción (APC). La Calificación del diseño busca cubrir los siguientes objetivos, entre otros: 1. Asegurar que el diseño prevea los requerimientos de soporte de los servicios que debe proveer la infraestructura de la planta. 2. Asegurar que el diseño minimice el riesgo para la calidad y seguridad de los pacientes. 3. Asegurar que el diseño sea sólido y tenga un rendimiento confiable. 4. Asegurar que la construcción y el funcionamiento sean factibles y se hayan tomado en cuenta los costos operativos, el ciclo de vida útil del sistema y los riesgos de su operación. 5. Asegurar que los conceptos propuestos cumplan con los requisitos del usuario y los regulatorios que apliquen (especificaciones del sistema, capacidades de cada uno de los componentes mayores del sistema, lista de componentes e instrumentos de medición críticos calibrados, condiciones de operación:		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
temperatura, % de humedad relativa, etc. Características del control, requerimientos de planos y calidad de materiales). La revisión del diseño debe cubrir, los requerimientos técnicos: 1. Planos arquitectónicos con localización del sistema. 2. Plano de clasificación de áreas. 3. Zonificación de equipos y/o sistemas. 4. Dimensionamiento de áreas. 5. Plano de trayectoria de ductos de inyección, retorno, extracción y colección de polvos. 6. Plano de identificación de difusores, rejillas, tomas de colección de polvos o filtros terminales. 7. Plano de trayectorias de tuberías de agua helada, agua caliente, vapor y líneas de condensados. 8. Plano de presiones diferenciales, ubicación de tableros y direcciones de flujo. 9. Plano de diagramas de flujo. 10. Plano del cuarto de máquinas. 11. Plano del cuadro de especificaciones de equipos. 12. Plano y diagrama eléctrico. 13. Diagramas de tubería e instrumentación (DTI). 14. Plano de detalles de instalación del sistema de HVAC. 15. Certificado de materiales de construcción.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
16. Lista de instrumentos y certificados de calibración (instrumentos críticos). 17. Lista de servicios que requiere el sistema HVAC. 18. Configuración y lista de filtros con sus certificados de calidad. 19. Listado de equipos y componentes mayores. La revisión del diseño debe cubrir los requerimientos regulatorios: 1. Marco regulatorio con el que se quiere cumplir. 2. Normas técnicas. 3. Guías industriales. Cumplir con los requerimientos de buenas prácticas de ingeniería, como los de calidad y Buenas Prácticas de Fabricación. El resultado de esta calificación es la aceptación del diseño como apto para el uso previsto y su liberación para ser construido.		
Entrega y puesta en marcha del sistema (Comisionamiento)		
Esta etapa del ciclo de vida de los sistemas de HVAC se puede definir como, la entrega-recepción y puesta en marcha de los equipos y componentes mayores, servicios de soporte o auxiliares e instalaciones y cuando aplica la automatización involucrada, bajo un enfoque de Ingeniería planeado, documentado y administrado, con el		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
propósito de que el usuario final reciba a plena satisfacción el sistema HVAC e instalaciones, funcionando correctamente en un ambiente de seguridad que cumpla con los requerimientos de diseño establecidos y las expectativas de los usuarios. Estas actividades forman parte de las Buenas Prácticas de Ingeniería y dan el soporte para una calificación completa y satisfactoria en una etapa posterior.		
Paquete documental de ingeniería		
Todos los documentos generados en la etapa de Ingeniería de Detalle deben estar disponibles para verificar la trazabilidad con el paquete de documentos entregables que se recibirá durante la conclusión y entrega del sistema HVAC por parte del fabricante e instalador al usuario. El proveedor debe entregar al usuario los siguientes documentos: 1. Planos Arquitectónicos y de Ingenierías tal como fueron construidos. 2. Diagramas de instalación tal como fueron construidos. 3. Manuales técnicos del sistema y sus componentes mayores. 4. Catálogo de conceptos. 5. Catálogos técnicos. 6. Fichas técnicas. 7. Especificaciones. 8. Certificados de materiales de construcción y componentes.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
9. Certificados de calibración de los instrumentos de medición. 10. Resultados de pruebas, realizadas durante las etapas de construcción e instalación del sistema (pruebas de FAT y SAT). 11. Resultados de las pruebas de arranque. 12. Constancias de la capacitación y del entrenamiento del personal de mantenimiento, de ingeniería y el usuario del sistema.		
Instalación y entrega del sistema		
En algunos casos los componentes mayores del sistema, pueden ser probados en las instalaciones del proveedor (FAT) en presencia de representantes del usuario, sin embargo, estas pruebas deberán repetirse en las instalaciones definitivas en donde operarán, para demostrar el funcionamiento correcto en su sitio definitivo (SAT). La construcción e instalación de las unidades manejadoras de aire, ductos y otros componentes que están en contacto directo con el aire que va a generar el sistema, deben ser manejados en los ambientes más limpios posibles, dada la dificultad para obtener posteriormente el grado de limpieza necesario para el funcionamiento del sistema y la calidad de aire producto que es requerida. Debe cuidarse de manera especial la contaminación potencial que pudiera generarse durante los trabajos de ensamble de ductos, secciones de las UMA, colocación de serpentines,		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
instrumentos de medición y otros componentes menores y accesorios del sistema. El manejo y transportación de componentes mayores debe quedar documentado y haber sido supervisado todo el tiempo, cualquier situación que pudiera implicar maltrato, golpe o contacto con productos generadores de corrosión deberá ser documentada y explicada. Ya instalados los equipos del sistema y antes de iniciar las pruebas de funcionamiento, debe verificarse el ajuste de los sujetadores, pernos, tornillos, cojinetes, puertas, filtros, prefiltros, etc. Pruebas de funcionamiento Una vez concluida la inspección técnica de una manera satisfactoria, se inicia la etapa de pruebas de funcionamiento, las cuales se enlistan a continuación (lista enunciativa, más no limitativa): a. Presurización para detectar fugas. b. Prueba de drenaje correcto de charolas y trampas de drenaje de condensados. c. Pruebas de ventiladores, incluyendo alineación de los ejes y del motor, verificación de bandas y su ajuste y tensión, correcta vibración de cojinetes, la rotación de las aspas del ventilador y pruebas de vibración. d. Pruebas de serpentines para el enfriamiento y calefacción, incluyendo hermeticidad, flujo libre de fluidos que conducen a aislamientos térmicos donde aplique.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
e. Pruebas de humidificadores de vapor, verificación del flujo de aire uniforme para lograr la absorción de vapor, pruebas a los sensores, pruebas a las válvulas de vapor. f. Pruebas a deshumidificadores, verificación de funcionamiento de componentes móviles, verificación de la temperatura en los sistemas, verificación de la reactivación de los componentes químicos. g. Pruebas de filtros de aire, verificación de diferencial de presión en las diferentes etapas de filtración, comprobación de ausencia de fugas, pruebas de integridad de filtros HEPA. h. Red de ductos. Las pruebas de presión en la red de ductos se realizan antes de colocar el aislamiento térmico, ya que en caso de fuga no sería posible detectarlos en su posición de origen. Hay dos criterios fundamentales para decidir si la prueba es satisfactoria o no, en el caso de ductos que pueden conducir sustancias, cuyo escape pudiera considerarse perjudicial en diferentes áreas de la planta, el criterio de aceptación es esencialmente 0 %, en el caso de los ductos que no están en esa situación el criterio de aceptación es no más del 1 %. Las pruebas de fugas en los ductos deben realizarse con instrumentos de medición calibrados y con equipo diseñado específicamente para este tipo de pruebas. Este tipo de pruebas se realiza en la etapa de entrega y puesta en marcha del sistema		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
(Comisionamiento), cuya documentación se integrará al paquete de documentación de la calificación del sistema. i. Difusores y rejillas. Durante las pruebas de funcionamiento se debe comprobar que no presentan fugas en los puntos de unión con los ductos y que los orientadores funcionan correctamente y no deben presentarse desviaciones de la corriente de aire de forma no controlada o diferente al patrón establecido durante el diseño del sistema. j. Sistemas de control. Las pruebas de funcionamiento son esenciales para comprobar que las variables inherentes a la operación, como los cambios de temperatura, velocidad de aire o flujo de aire, pueden manejarse a través del sistema de control, para establecer los parámetros bajo los cuales el sistema operará. k. Es durante la entrega-recepción y la puesta en marcha del sistema HVAC que el proveedor del sistema, capacita y entrena a los futuros usuarios de los departamentos de ingeniería y mantenimiento principalmente. l. El personal capacitado y entrenado deberá ser evaluado para confirmar que la transferencia de información ha sido efectiva y se documentada.		
6. Calificación de la instalación.		
La Calificación de instalación se ha definido como la etapa de validación en la que se demuestra que la construcción e instalación del sistema HVAC se		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
ha realizado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas y se cuenta con las evidencias documentadas que soportan esta demostración. Para desarrollar las actividades de la calificación de instalación de una manera sistemática y ordenada se genera un protocolo específico, el cual después de haber sido revisado y aprobado se usará como base para emitir el reporte que incluye los resultados y las evidencias de la realización de actividades y el dictamen. La calificación de instalación se divide en dos partes principales, la parte de verificación del paquete de documentación de ingeniería y BPF y la parte correspondiente a la verificación física de los componentes del sistema. Las referencias principales para establecer los criterios de aceptación son los requerimientos del usuario, técnicos y regulatorios, así como las especificaciones, cálculos, planos y diagramas que forman parte del diseño aprobado del sistema.		
Inspección técnica		
Al término de la instalación, se realiza una inspección técnica detallada, siguiendo listas de comprobación con el propósito de asegurar todos los puntos indicados en la secuencia de construcción e instalación generada previamente por el proveedor. Esta inspección se realiza conjuntamente con el personal competente por parte del proveedor y del		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
establecimiento, especialmente por un grupo multidisciplinario de profesionales expertos.		
Pruebas de funcionamiento		
Una vez concluida la inspección técnica de una manera satisfactoria, se inicia la etapa de pruebas de funcionamiento, las cuales se enlistan a continuación (lista enunciativa, más no limitativa): 1. Presurización para detectar fugas. 2. Prueba de drenaje correcto de charolas y trampas de drenaje de condensados. 3. Pruebas de ventiladores, incluyendo alineación de los ejes y del motor, verificación de bandas y su ajuste y tensión, correcta vibración de cojinetes, la rotación de las aspas del ventilador y pruebas de vibración. 4. Pruebas de serpentines para el enfriamiento y calefacción, incluyendo hermeticidad, flujo libre de fluidos que conducen a aislamientos térmicos donde aplique. 5. Pruebas de humidificadores de vapor, verificación del flujo de aire uniforme para lograr la absorción de vapor, pruebas a los sensores, pruebas a las válvulas de vapor. 6. Pruebas a deshumidificadores, verificación de funcionamiento de componentes móviles, verificación de la temperatura en los sistemas,		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
verificación de la reactivación de los componentes químicos. 7. Pruebas de filtros de aire, verificación de diferencial de presión en las diferentes etapas de filtración, comprobación de ausencia de fugas, pruebas de integridad de filtros HEPA. 8. Red de ductos. Las pruebas de presión en la red de ductos se realizan antes de colocar el aislamiento térmico, ya que en caso de fuga no sería posible detectarlos en su posición de origen. Hay dos criterios fundamentales para decidir si la prueba es satisfactoria o no, en el caso de ductos que pueden conducir sustancias, cuyo escape pudiera considerarse perjudicial en diferentes áreas de la planta, el criterio de aceptación es esencialmente 0 %, en el caso de los ductos que no están en esa situación el criterio de aceptación es no más del 1 %. Las pruebas de fugas en los ductos deben realizarse con instrumentos de medición calibrados y con equipo diseñado específicamente para este tipo de pruebas. Este tipo de pruebas se realiza en la etapa de entrega y puesta en marcha del sistema (Comisionamiento), cuya documentación se integrará al paquete de documentación de la calificación del sistema. 9. Difusores y rejillas. Durante las pruebas de funcionamiento se debe comprobar que no presentan fugas en los puntos de unión con los ductos y que los orientadores funcionan		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
correctamente y no deben presentarse desviaciones de la corriente de aire de forma no controlada o diferente al patrón establecido durante el diseño del sistema. 10. Sistemas de control. Las pruebas de funcionamiento son esenciales para comprobar que las variables inherentes a la operación pueden manejarse a través del sistema de control, para establecer los parámetros bajo los cuales el sistema operará. 11. Es durante la entrega recepción y la puesta en marcha del sistema HVAC que el proveedor del sistema, capacita y entrena a los futuros usuarios de los departamentos de ingeniería y mantenimiento principalmente. 12. El personal capacitado y entrenado deberá ser evaluado para confirmar que la transferencia de información ha sido efectiva y se documentada.		
Documentación de ingeniería		
1. Requerimientos del usuario, técnicos y regulatorios. 2. Manual de Instalación y Operación del Sistema HVAC. 3. Planos de clasificación de áreas. 4. Planos de localización del Sistema HVAC tal como fueron construidos. 5. Planos de recorridos de ductos tal como fueron construidos.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
6. Planos de difusores y rejillas. 7. Planos de localización de manómetros de diferencial de presión. 8. Planos o diagramas de zonificación de UMA (a que área abastece cada UMA). 9. Planos de diferencial de presión y dirección de flujo de aire. 10. Diagramas de tuberías e instrumentación (DTI). 11. Tablas de condiciones de las áreas (temperatura, % de humedad relativa, niveles de partículas, diferencial de presión, cambios de aire). 12. Descripción del sistema de control. 13. Descripción del sistema de alarmas. 14. Lista de instrumentos de medición críticos		
Documentación relacionada con BPF		
1. Certificados de calibración de los instrumentos de medición. 2. Certificados de calidad de filtros HEPA. 3. PNO de Operación del Sistema HVAC. 4. PNO, Limpieza del Sistema HVAC. 5. PNO de Mantenimiento Preventivo. 6. PNO para el manejo de Desviaciones. 7. PNO de control de cambios. 8. Programa de mantenimiento. 9. Programa de calibración de los instrumentos del Sistema HVAC. 10. Evidencia de Capacitación en Buenas Prácticas de Fabricación. 11. Evidencia de Capacitación en Operación del Sistema HVAC.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
12. Evidencia de Capacitación en Limpieza del Sistema HVAC. 13. Evidencia de Capacitación en Mantenimiento del equipo. 14. Bitácora de Registro de condiciones del Sistema HVAC. 15. Evidencia del cumplimiento del programa de mantenimiento. 16. Lista del personal calificado en el manejo del sistema.		
Verificación de componentes mayores de acuerdo a los manuales técnicos		
Esta parte de la calificación de instalación del sistema HVAC tiene como propósito verificar la correcta instalación de acuerdo a la documentación técnica aprobada de cada uno de los componentes mayores, componentes menores y accesorios del sistema. Durante la verificación se generan las evidencias que servirán de soporte para aceptar el sistema y continuar con la etapa de calificación de operación o para reportar desviaciones o incumplimiento con respecto al diseño y sus especificaciones. Con la información técnica que describe la estructura del Sistema HVAC se construye una lista de verificación que incluye la descripción de cada uno de los componente mayor, componentes menores y accesorios, los puntos que se verifican, el método de verificación, los valores numéricos de medidas y variables físicas que apliquen, así como la especificación que deben de cumplir.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
Cada sistema HVAC es diferente, de tal manera que esta parte del protocolo tiene que ser desarrollada de manera especial en cada empresa y en cada sistema que vaya a ser calificado. Se puede utilizar la lista de componentes colocada en el capítulo 3 Esquema general del Sistema como una guía para preparar la lista de verificación del sistema que va a ser calificado. Es importante mencionar que tanto en la calificación de instalación como la calificación de operación será muy útil la documentación generada en la etapa de entrega y puesta en marcha del sistema (Comisionamiento).		
7. Calificación de operación La calificación de operación se ha definido como la etapa de validación en la que se documenta que el Sistema HVAC funciona de acuerdo al diseño aprobado y a los manuales técnicos del fabricante, de manera consistente. En esta calificación se realizan pruebas correspondientes a la operación del sistema HVAC, éstas pruebas son específicas y dependen del tipo y características del sistema y de sus componentes, para confirmar que funcionan adecuadamente. Las referencias principales para establecer los criterios de aceptación son las especificaciones e indicaciones señaladas en el manual técnico del fabricante del sistema. Para desarrollar las actividades de la calificación de operación de una manera sistemática y		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
ordenada se genera un protocolo específico, el cual después de haber sido revisado y aprobado se usará como base para emitir el reporte de calificación de operación que incluye los resultados y las evidencias de la realización de actividades, así como el dictamen. Como parte del protocolo se diseñan listas de comprobación donde se detallan las pruebas que serán realizadas, su metodología, equipo de medición necesario, instrucciones especiales, especificaciones y límites para las diferentes variables que son medidas y reportadas. Durante las actividades de verificación se generan las evidencias que servirán de soporte para aceptar el sistema y continuar con la etapa de calificación de desempeño o para reportar desviaciones o incumplimiento con respecto al funcionamiento y sus especificaciones. La siguiente es una lista enunciativa, de las verificaciones que se llevan a cabo como parte de las actividades de la calificación de operación. 1. Verificación de Funcionamiento del Sistema de control. 2. Verificación de la unidad manejadora de aire (UMA). 3. Verificación del Sistema de calentamiento de aire. 4. Verificación del Sistema de enfriamiento de aire. 5. Verificación del Sistema de Humidificación.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
6. Verificación del Sistema de deshumidificación. 7. Verificación de alarmas y seguridad. 8. Prueba de integridad de filtros HEPA. 9. Verificación de la operación de los instrumentos de medición. 10. Verificación del funcionamiento de los sistemas y servicios que alimentan al HVAC. 11. Pruebas de arranque y paro. 12. Inspección general del sistema operando.		
8. Calificación de desempeño: calificación de áreas		
La calificación de desempeño se ha definido como la etapa de validación en que se genera la evidencia documentada de que el Sistema HVAC se desempeña de acuerdo a los requerimientos del usuario y al diseño aprobado, de manera consistente. En esta calificación se corren pruebas para demostrar que el sistema genera el ambiente de trabajo en las áreas de proceso y auxiliares, de acuerdo a las especificaciones y criterios de aceptación aprobados. A este tipo de estudios también se le ha denominado Calificación de las áreas y consiste, fundamentalmente en la realización de pruebas que miden y demuestran el cumplimiento de las especificaciones y criterios de aceptación establecidos en el diseño para el satisfacer los requerimientos del usuario, los técnicos y los regulatorios.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
Para desarrollar las actividades de la calificación de desempeño de una manera sistemática y ordenada se genera un protocolo específico, el cual después de haber sido revisado y aprobado se usará como base para emitir el reporte de calificación de desempeño que incluye los resultados y las evidencias de la realización de actividades, así como el dictamen. Como parte del protocolo se diseñan cuadros de resultados donde se documentan los resultados de las pruebas que se realizan, su metodología, equipo de medición necesario, instrucciones especiales, especificaciones y límites para las diferentes variables que son medidas y reportadas. Durante las actividades de monitoreo y medición se generan las evidencias que servirán de soporte para aceptar el sistema o para reportar desviaciones o incumplimiento con respecto al desempeño y sus especificaciones. Estas pruebas están orientadas a evaluar la calidad del aire, por un lado, y a retar el funcionamiento y recuperación de los parámetros establecidos, bajo condiciones especiales y poner en evidenciar la robustez del sistema. La siguiente lista corresponde a las pruebas que forman parte de la calificación de desempeño. 1. Conteo de partículas totales. 2. Conteo de partículas viables. 3. Flujo de aire.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
4. Velocidad de aire. 5. Cálculo de cambios de aire. 6. Diferencial de presión. 7. Cascada de presión. 8. Integridad de filtros HEPA. 9. Temperatura. 10. Humedad relativa. 11. Retos y pruebas de recuperación de condiciones. A continuación, se describen las pruebas, sus especificaciones y criterios de aceptación.		
Conteo de partículas totales. Consiste en evaluar la cantidad de partículas 0.5 y 5.0 μm presentes en el ambiente de las áreas y zonas controladas y compararlas con las especificaciones establecidas de acuerdo a la clasificación de las áreas o zonas limpias. Se utiliza un contador de partículas con registro o impresión directa de datos, calibrado. Para la clasificación de áreas se deben emplear contadores de partículas portátiles con tubo de muestreo de corta longitud, debido que la velocidad de precipitación de partículas 5.0 μm es relativamente alta, por lo que en un sistema remoto de muestreo con longitudes largas de tubería estas podrían no cuantificarse. En sistemas de flujo de aire unidireccionales deben emplearse probetas isocinéticas. Se deben realizar mediciones por triplicado y tanto en condiciones estáticas como dinámicas.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice		Debe decir	Justificación*
Puntos de muestreo. La siguiente tabla indica el número mínimo de puntos a muestrear, dependiendo de la superficie de las áreas o zonas controladas. Estas cifras proveen un 95 % de confianza de que, por lo menos, el 90 % del área de la zona controlada, no excede los límites de su clase. Es importante definir, también, la localización exacta de cada punto de muestreo, basándose en un análisis de riesgo, con el propósito de evaluar las zonas donde se puedan encontrar las posibilidades de contaminación del producto y sus componentes.			
Superficie de área controlada (m ²) Menor o igual que	Número mínimo de puntos de muestreo (Nm)		
2	1		
4	2		
6	3		
8	4		
10	5		
24	6		
28	7		
32	8		
36	9		
52	10		
56	11		
64	12		
68	13		
72	14		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice		Debe decir	Justificación*
76	15		
104	16		
108	17		
116	18		
148	19		
156	20		
192	21		
232	22		
276	23		
352	24		
436	25		
636	26		
1000	27		
La calificación inicial o posterior a un cambio mayor o crítico debe realizarse en tres momentos o días consecutivos, en el caso de monitoreo de seguimiento o verificaciones un muestreo es suficiente, siempre y cuando se compruebe que las prácticas del mantenimiento del estado calificado valide han sido seguidas. El conteo de partículas se realiza a nivel de los filtros terminales y difusores y posteriormente a nivel del área de trabajo. En los filtros terminales se monitorea lentamente la periferia interna del filtro y la unión con el marco con el propósito de detectar cualquier fuga de aire no filtrado, la matriz del filtro se monitorea lentamente dividiendo la superficie en cuadrantes para tener datos que permitan identificar variaciones significativas o presencia de fuga. La			

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice			Debe decir		Justificación*	
distancia del tubo de muestreo al filtro debe ser no mayor a 5 cm. Los datos generados se reportan directamente y se calcula el promedio de cada punto muestreado. El promedio debe cumplir las especificaciones señaladas en la tabla. Si se encuentran valores individuales fuera de estos límites debe confirmarse que no corresponden a una fuga y si es así pueden incorporarse al cálculo del promedio. En caso de presencia de fugas de aire no filtrado, el filtro debe ser reemplazado.						
Clasificación	Número: Máximo permitido de partículas totales/m³ igual o mayor que el tamaño tabulado					
	En-reposo-Estáticas		En-operación Dinámicas			
	≥ 0.5 µm	≥5.0 µm	≥0.5 µm	≥5.0 µm		
	Clase A (ISO-Clase 5)	3 520	209	3 520		209
	Clase B (ISO-Clase 6)	3 520	293	352 000		2 9003
	Clase C (ISO-Clase 7)	352 000	2 3900	3 520 000		29 3000
	Clase D (ISO-Clase 8)	3 520 000	29 3000	n-a-No definido		n-a-No definido
ISO-Clase 9	35 200 000	2903 000	n-a-No definido	n-a-No definido		
Conteo de partículas viables: Consiste en realizar muestreos microbiológicos para evaluar la presencia de bacterias y hongos en la atmosfera generada por el sistema de aire. Se pueden realizar el monitoreo utilizando equipo de muestreo dinámico, que mide el volumen-la cantidad de aire que será evaluado o por medio de exposición de placas con medios de cultivo específicos para bacterias y para hongos, en este						

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
caso último caso el tiempo de exposición deberá ser controlado y reportado, no siendo menor de 30 min ni mayor de 4 h. En caso de ser mayor, debe validarse. Las placas de exposición deberán tener un tamaño estandarizado, procurando que sean de 9 cm de diámetro. Las placas de exposición y los dispositivos con medio de cultivo de los equipos de muestreo cinético se incuban en agar de soya tripticaseína de 30 a 35 °C durante 72 h cuando sólo se emplee para bacterias o de 30 a 35 °C durante 48 h cuando lo emplee tanto para bacterias como para hongos seguido de 20 a 25 °C durante 72 h y se reportan los resultados. Los datos generados se reportan directamente y se calcula el promedio de cada punto muestreado. En los requisitos de usuario deberán considerarse el cumplimiento de lo establecido en la ISO 14644 para la calificación de desempeño y las pruebas de monitoreo indicadas en el Apéndice normativo A de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, <i>Buenas prácticas de fabricación de medicamentos</i>. El promedio debe cumplir las especificaciones señaladas en la tabla. Si se encuentran valores individuales fuera de estos límites debe confirmarse que no corresponden a una fuga o presencia de fuentes de contaminación microbiológica, si es así pueden incorporarse al cálculo del promedio.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice			Debe decir	Justificación*
En caso de conteos de microorganismos fuera de límites se debe realizar una sanitización especial en el área contaminada y muestreos complementarios para confirmar que el nivel de contaminación ha sido controlado.				
Clase	UFC/m³	UFC/placa		
Clase A (ISO Clase 5)	<1	<1		
Clase B	<10	<5		
Clase C (ISO Clase 7)	<100	<50		
Clase D (ISO Clase 8)	<200	<100		
ISO Clase 9	n.a.	n.a.		

Clase	Límites recomendados para contaminación microbiana ^(a)			
	Muestreo en aire UFC/m ³	Placa de Sedimentación (diámetro 90 mm) UFC/4 horas ^(b)	Placas de contacto (diámetro 55 mm) UFC/Placa	Muestreo en 5 de 5 dedos en guantes UFC/guante
Clase A (ISO Clase 5)	< 1/m ³	< 1/placa	< 1	< 1
Clase B (ISO Clase 6)	10/m ³	5/placa	5	5
Clase C (ISO Clase 7)	100/m ³	50/placa	25	-
Clase D (ISO Clase 8)	200/m ³	100/placa	50	-
ISO Clase 9	n.a.	n.a.	-	-

(a) Valores promedio

(b) Placas de sedimentación individual podrían ser expuestas por menos de 4 horas

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
Flujo de aire. Dado que los patrones de flujo pueden influir en los niveles de contaminación de partículas ambientales de manera significativa se deben realizar una serie de pruebas que ayuden a conocer dichos patrones y demostrar que están bajo control. El flujo de aire puede ser unidireccional, vertical u horizontal, o no unidireccional o turbulento, dependiendo de la gestión de riesgos. Es muy importante probar y conocer estos patrones, demostrarlos asegurando que están controlados de acuerdo al diseño. El flujo unidireccional se genera, principalmente, de manera directa de los filtros HEPA terminales o de dispositivos que direccionan el aire de manera especial. El método que demuestra la dirección del flujo de aire es utilizando un generador de humo o niebla y observando la trayectoria que le da la corriente de aire filtrado, esta prueba debe ser filmada que incluya la fecha para obtener la evidencia que documenta tanto la trayectoria como la distancia que recorre el aire en una sola dirección. Se pueden utilizar otros métodos instrumentales que se basan en las características físicas de las corrientes de aire para visualizar y demostrar el patrón de flujo del aire. En el caso del flujo turbulento o no-unidireccional se utiliza el mismo método, siendo el propósito de la prueba mostrar el patrón de flujo del aire, con la		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
ayuda de humo y generar la evidencia fílmica que demuestra que este patrón es el diseñado y que no evidencia movimiento inadecuado del aire o riesgos de contaminación. El flujo de aire unidireccional debe recorrer el espacio suficiente para proteger el producto, materias primas, materiales que estén expuestos y los procesos y los procesos que se encuentran en su trayectoria, ya sea vertical u horizontal.		
Velocidad del aire. La prueba consiste en realizar mediciones con el equipo adecuado debe estar calibrado y obtener directamente del equipo los datos, sin modificación, para que quede documentada la información generada. En el caso de los filtros HEPA terminales las mediciones se hacen definiendo cuadrantes y monitoreando puntos fijos de cada uno, las mediciones se hacen por triplicado en cada punto y se promedian. Es importante que, si se detecta algún punto con valores atípicos, se repitan mediciones y se inspeccione el filtro comprobando que no corresponden a puntos de fuga o zonas de baja filtración. Deben evitarse flujos de aire a alta velocidad que choquen en el piso y levanten las partículas que puedan estar asentadas ahí, esto se encuentra en algunos casos donde el número de cambios de aire por hora son altos o mayores a las especificaciones.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
En el caso de los difusores de inyección aire se mide la velocidad del aire, dividiendo el difusor en zonas y tomando puntos que representen un muestreo completo, las mediciones se hacen por triplicado en cada punto y se promedian. La distancia del tubo del sensor al filtro HEPA terminal o a la superficie del difusor debe ser no mayor a 5 cm para tener resultados consistentes. La velocidad del aire unidireccional debe encontrarse en el rango de $0.45 \text{ m/s} \pm 20 \%$, en el caso de los filtros HEPA terminales.		
Cálculo de cambios de aire. Con los datos de la velocidad del aire y la superficie de los filtros HEPA terminales y/o de los difusores de inyección de aire se puede calcular la cantidad de aire que ingresa al área por unidad de tiempo, es decir se puede tener el dato de metros cúbicos de aire por segundo (m^3 de aire/s) si relacionamos este dato con el volumen del área que se está estudiando, es decir largo por ancho por alto del cuarto, obtendremos la relación del número de veces que el volumen del cuarto se llena y se desplaza con el aire inyectado por unidad de tiempo. También se pueden obtener datos directamente con la utilización de balómetros adecuados. En el caso que se utilicen campanas dinámicas el valor de volumen de aire inyectado por difusor es directo. El resultado de este cálculo se reporta en número de cambios de aire por hora y debe cumplir con los valores establecido en la siguiente tabla. En caso de que alguna área no cumpla con los rangos de		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice		Debe decir	Justificación*
cap/h establecidos, debe investigarse y efectuarse la justificación técnica que evidencia que no existen fallas inherentes al diseño de las áreas. Los cambios de aire por hora deben encontrarse dentro de los siguientes valores:			
Clase	Cambios de aire por hora ca/h		
Clase A (ISO-Clase 5)	n.a		
Clase B (ISO-Clase 6)	2 40 a 5 60		
Clase C (ISO-Clase 7)	20 a 5 40		
Clase D (ISO-Clase 8)	10 6 a 20		
ISO-Clase 9	n.a		
Diferencial de presión: El propósito de la prueba de diferencial de presión es verificar la capacidad del sistema de cuartos limpios para mantener el diferencial de presión especificado entre las instalaciones limpias y sus áreas relacionadas. La prueba de diferencial de presión se debe realizar después de que la instalación ha cumplido con los criterios de aceptación para la velocidad de flujo de aire o el volumen, la uniformidad del flujo de aire y otras pruebas aplicables. La prueba se aplica en cada uno de los tres estados de las instalaciones (nueva, estática y dinámica) y debe ser repetida en tiempos regulares como parte del programa de monitoreo de la planta. Es recomendable que existan manómetros			

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
de diferencial de presión instalados de manera permanente en las áreas que requieren esta prueba. Si la instalación está subdividida en más de un cuarto limpio la diferencial de presión entre el cuarto más interno y el siguiente adyacente debe ser medida. Las mediciones deben continuar hasta que la diferencial de presión del último cuarto controlado y el medio ambiente de servicio, considerado como externo sea medido. Es muy importante realizar estas pruebas, asegurándose que todas las puertas se encuentran cerradas, entre el área limpia y las áreas que forman su ambiente de proceso periférico. Los datos deben ser medidos y registrados directamente por instrumentos de medición, los cuales deben estar calibrados. Los reportes deben incluir como mínimo la siguiente información: • Tipo de prueba y condiciones de medición. • Código o designación de cada instrumento de medición usado y su estatus de calibración. • Clase de limpieza de los cuartos. • Punto de localización de la medición. • Estado de ocupación de las instalaciones. La diferencial de presión debe cumplir con la especificación de la siguiente tabla:		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice		Debe decir		Justificación*
Clase	Diferencial de presión (Pa)			
Clase A (ISO-Clase 5)	>15 Pa con respecto a cuartos adyacentes			
Clase B (ISO-Clase 6)	>15 Pa con respecto a áreas no asépticas			
Clase C (ISO-Clase 7)	>10 Pa			
Clase D (ISO-Clase 8)	>5 Pa Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes y positiva con respecto a donde no se generan polvos			
ISO-Clase 9	Presión positiva con respecto a áreas no clasificadas.			
Cascada de presión. Esta prueba tiene como propósito demostrar y documentar que el aire fluye desde el área más limpia y presión más alta hacia la de presión más baja y menor clasificación de limpieza, pasando por esclusas y cuartos de diferente clasificación y diferencial de presión o la de permitir la contención de un área por el tipo de producto que procesa. La función principal de las esclusas de aire es proporcionar un mecanismo efectivo para evitar la contaminación por partículas ambientales y mantener el grado de diferencial de presión entre cuartos de diferente clasificación. Las esclusas de aire pueden evitar que la diferencial de presión entre los cuartos baje a cero				

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
cuando se abran las puertas entre las áreas con diferente clasificación de limpieza. Son comunes tres tipos principales de arreglos de presión de esclusas de aire: <i>Cascada:</i> el aire fluye desde el área de presión más alta por la esclusa de aire hasta el área de presión más baja. <i>Burbuja:</i> la esclusa de aire está a la presión más alta: el aire fluye desde la esclusa hacia el área limpia y el corredor o cuarto contiguo. <i>Pozo:</i> la esclusa de aire está a la presión más baja; el aire fluye desde el área limpia y del corredor, o cuarto contiguo, hacia la esclusa. La especificación de diferencial de presión de las esclusas debe estar definida desde el diseño y ser verificada como un punto crítico en la calificación de desempeño de la instalación. La cascada de presión debe cumplir con el esquema aprobado en el diseño de la instalación.		
Integridad de filtros HEPA y su montaje. Esta prueba se realiza para confirmar que el sistema de filtración, que incluyan filtros HEPA, está instalado correctamente y no se presentan fugas de aire y partículas durante su uso. La prueba verifica la ausencia de fugas relevantes para el desempeño de la limpieza de la instalación y se realiza introduciendo un aerosol de reto en el espacio anterior de los filtros, en operación, muestreando después de los filtros la presencia de los componentes del aerosol.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
Esta prueba deberá ser aplicada en las áreas limpias que se encuentran en el estado de Nueva o en condiciones estáticas y se debe realizar cuando se esté llevando a cabo la entrega y puesta en marcha (comisionamiento) o cuando las instalaciones existentes necesiten ser probadas nuevamente o después de que los filtros HEPA han sido remplazados. El equipo que se utiliza es un generador neumático o térmico de aerosol, producido a partir de una solución oleosa de sustancias aprobadas, que no permiten el desarrollo microbiológico y un fotómetro calibrado o un contador de partículas especial (DPC <i>Discrete particle counter</i>) calibrado. La prueba consiste en hacer un barrido por toda la superficie del filtro (escaneo) con la sonda del fotómetro o del contador de partículas, muestreando la corriente de aire para detectar la presencia de las partículas del aerosol de la solución de reto. Debe muestrearse de manera especial las partes de unión del material filtrante con el marco del filtro de la estructura de soporte del mismo. Durante la prueba, cualquier indicación de fuga, igual o mayor que la especificación establecida, deberá ser localizada e identificada en el punto del filtro, la sonda del fotómetro o del contador de partículas deberá detenerse para confirmar su presencia.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
Se considera que una fuga es cuestionable cuando presenta una lectura superior a 10^{-4} (0.01 %) de la concentración original del aerosol inyectado en el espacio previo al filtro. Las fugas detectadas pueden ser reparadas usando materiales compatibles con el filtro, siempre que el área total reparada por filtro no exceda un 0.5 % del total de la superficie filtrante de cada filtro y cada reparación individual no mida más de 3.0 cm. La prueba de integridad deberá ser repetida en el punto de reparación y el resto de la superficie del filtro. Si la reparación no es segura o el resultado no es aceptable el filtro deberá ser remplazado.		
Temperatura. el propósito de esta prueba es demostrar la capacidad del sistema HVAC para mantener la temperatura del aire controlada, dentro de los límites establecidos o dependiendo de los requerimientos del producto y proceso. La temperatura debe medirse en cada una de las zonas de las áreas controladas. Los sensores deben ser colocados en el punto de monitoreo designado a la altura del nivel de trabajo y debe medirse suficiente tiempo para permitir la estabilización del sensor y poder tener lecturas de la temperatura real de cada punto. Todas las lecturas de temperatura deben ser registradas de manera directa por el equipo de monitoreo, siendo el periodo del monitoreo de por lo menos una hora y la frecuencia de lecturas cada minuto.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice		Debe decir		Justificación*
Las áreas de trabajo deben dividirse de acuerdo al proceso y seleccionar aquellas que tengan impacto en el mismo, para que se pueda registrar el perfil térmico a lo largo de los periodos de producción. Es importante seleccionar los puntos donde se colocarán los sensores de temperatura evitando ponerlos cerca de partes de equipos que generen calor y nunca colocarlos a nivel de piso. La temperatura debe cumplir con la especificación de la siguiente tabla:				
Clase	Temperatura (°C)			
Clase A (ISO-Class 5)	18 a 25			
Clase B (ISO-Class 6)	18 a 25			
Clase C (ISO-Class 7)	18 a 25			
Clase D (ISO-Class 8)	18 a 25			
ISO-Class 9	18 a 25			
Humedad relativa: el propósito de esta prueba es demostrar la capacidad del sistema HVAC para mantener la humedad relativa del aire controlada, dentro de los límites establecidos o dependiendo de los requerimientos del producto y su proceso. La humedad relativa, al igual que con la temperatura, debe medirse en cada una de las zonas de las áreas controladas. Los sensores de humedad relativa deben de colocarse a la altura del nivel de trabajo, evitando ponerlos cerca de las fuentes de calor, ni a nivel de piso. Se deben de				

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice		Debe decir	Justificación*
tomar las lecturas de manera directa por el equipo de monitoreo, como lo indicado para la temperatura.			
Clase	Humedad relativa (%)		
Clase A (ISO-Clase 5)	30 a 65		
Clase B (ISO-Clase 6)	30 a 65		
Clase C (ISO-Clase 7)	30 a 65		
Clase D (ISO-Clase 8)	30 a 65		
ISO-Clase 9	n.a		
Recuperación de condiciones. Esta prueba se realiza para determinar la capacidad del sistema HVAC para eliminar partículas del aire, después de haber tenido una situación fuera de las condiciones normales de operación. El tiempo de recuperación de la limpieza de las áreas controladas es un parámetro importante. Esta prueba se debe realizar en sistemas de aire no unidireccional o turbulento, ya que la recuperación de las condiciones de limpieza del aire ambiental es el resultado directo de la función de ventilación y se obtiene a partir de la relación de recirculación de aire, la geometría de flujo de aire de entrada-salida, las condiciones térmicas y las características de distribución del aire dentro de la zona controlada. En los sistemas de flujo de aire uni-direccional, la contaminación es desplazada por el flujo de aire controlado, de manera directa y			

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
el tiempo de recuperación es una función del volumen de la zona controlada y la distancia, bajo las condiciones de una clase A (ISO-5) el tiempo de recuperación es mínimo, por lo que no requiere ser probada. La prueba de recuperación de condiciones debe llevarse a cabo en las áreas clase B o C (ISO-7) y no aplica en las áreas clases D (ISO-8) si el análisis de riesgo lo requiere. No aplica en áreas clase e ISO-9. Es recomendable no utilizar un aerosol artificial para generar la contaminación de residuos que deberán ser removidos por el sistema de aire, dado el riesgo que implica el uso de elementos extraños a las instalaciones y al proceso. La prueba de recuperación de condiciones se realiza en las áreas en estado de operación estático, siendo muy importante conocer el patrón de flujo de aire de las áreas controladas en estudio, ya que deben elegirse puntos de muestreo, previamente identificados, que sean homogéneos o representativos del grado de limpieza. Es importante también contar con información del número de cambios de aire por hora calculados para los cuartos en estudio, así como los valores de temperatura y % de humedad relativa ya que servirán de base para interpretar los resultados de la prueba de recuperación de condiciones. Otro parámetro importante, relacionado con esta prueba, es el tiempo de recuperación del grado de limpieza, el cual se define como, el periodo de tiempo necesario para		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
pasar de una condición de contaminación por partículas totales, fuera de especificaciones, a una condición controlada dentro de los parámetros aprobados, de acuerdo a su clasificación. Para llevar a cabo la prueba deberán colocarse contadores de partículas en los puntos identificados para el monitoreo de partículas de 0.5 y de 5.0 μm. Mediante la aplicación de un aerosol con tamaño de partícula menor a 1 μm; se deben alcanzar niveles de partículas totales equivalentes a 100 veces más la concentración de partículas de acuerdo a la clasificación del área. Una vez alcanzada la condición, se activan los contadores de partículas que fueron programados para realizar mediciones cada minuto hasta regresar a la clasificación establecida. Se observan los resultados y se registra el tiempo necesario. Con los datos obtenidos se reporta el tiempo de recuperación, se grafica la curva de concentración de partículas de cada magnitud y se calcula el índice de recuperación. El tiempo de recuperación de condiciones es aceptable si se encuentra dentro del rango de 15 a 20 min.		
9. Mantenimiento del estado validado-calificado		
Parte del ciclo de vida del producto es asegurar que el proceso se mantiene bajo control y que la instalaciones, equipos, sistemas y servicios mantienen su estado calificado, durante toda la duración de las operaciones de manufactura.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
Para considerar confiable un que un sistema de HVAC ha alcanzado el estado calificado y por lo tanto se permanece bajo control, el sistema de HVAC debe, primero, haber sido diseñado correctamente, construido e instalado de acuerdo al diseño aprobado, entregado y verificado de manera completa y oportuna, haber sido calificado antes de iniciar su utilización en procesos y sobre todo, haber desarrollado la infraestructura técnica, de administración y de documentación que permita mantener y evidenciar el funcionamiento del sistema de manera permanente y confiable de tal forma que se asegure su aptitud para el uso previsto continuamente que permanecerá en estado de control. Deben establecerse periodos de evaluación, basada en la gestión de riesgos, para revisar periódicamente los sistemas de HVAC y sus componentes, para asegurar que mantienen su estado calificado y de control, y de requerirlo realizar una recalificación. Contar con un sistema de mantenimiento predictivo y preventivo, significa que se conservan las condiciones físicas y funcionales de cada componente del sistema HVAC de manera constante, apegándose de manera sistemática a planes y programas organizados, teniendo como base las especificaciones técnicas de todos los componentes y accesorios, los manuales del fabricante e instalador del sistema, procedimientos, instructivos, registros y la participación de personal		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
capacitado y calificado para ejecutar todas las actividades incluidas en dichos planes y programas. Una vez establecido el estado calificado del sistema HVAC debe mantenerse a través del monitoreo de rutina, procedimientos y contar en todo momento con la evidencia documental del cumplimiento de los programas de mantenimiento predictivo y preventivo, de calibración de instrumentos críticos de medición. La calificación del personal es un factor muy importante en la operación y conservación del sistema HVAC, por lo que es necesario que esté organizada bajo un programa de capacitación, entrenamiento y evaluaciones periódicas del personal relacionado, directa o indirectamente con este sistema. Esto asegura, junto con la supervisión continua, que el sistema es operado, monitoreado y mantenido solo por personal experto en el tema. Deberá contarse en todo momento con la evidencia documental del cumplimiento de los programas de mantenimiento preventivo, de calibración de instrumentos críticos de medición, así como las evidencias del correctivo y sus causas. Teniendo el sistema controlado y con el estatus de calificado, se debe contar con un sistema de el monitoreo continuo de sus los parámetros operativos críticos, de desempeño y de su utilización se vuelve esencial. Este monitoreo depende en gran medida de los datos que generan		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
los instrumentos de medición, los cuales deberán de ser calibrados bajo un programa estricto. Este mismo concepto aplica al sistema de monitoreo y control, asegurando la integridad de datos y la vigencia de la validación. Los datos que generan las pruebas de laboratorio que miden el desempeño del sistema y los datos de los usuarios de las áreas de proceso, relacionados con las condiciones ambientales de las áreas a las que da servicio el sistema HVAC también son parte fundamental del monitoreo, así como los resultados fuera de límites o fuera de tendencia debe tomarse en cuenta, ya que tales eventos podrían indicar una falla temprana del sistema HVAC. En áreas clase A (ISO-5) y B, el monitoreo del conteo de la concentración partículas 5.0 µm tiene un significado particular como una herramienta de diagnóstico para detectar fallas de manera temprana. La indicación ocasional de conteo de partículas 5.0 µm pueden ser conteos falsos debidos a ruido electrónico, interferencia luminosa (luz perdida), coincidencia, etc. Sin embargo, el conteo consecutivo o regular de bajos niveles es un indicador de un evento de posible contaminación y debe ser investigado. Tales eventos podrían indicar una falla temprana del sistema HVAC, falla del equipo de llenado o también ser diagnóstico de prácticas inadecuadas durante el montaje del equipo y operaciones rutinarias.		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
Los elementos considerados consumibles del sistema, como filtros, prefiltros, así como las partes móviles que se deterioran con el uso continuo, como bandas y empaques, tienen que ser reemplazados periódicamente basadosándose en los programas de mantenimiento preventivo y en la inspección periódica del sistema y de estos elementos de manera especial. Cuando se realicen reemplazos de elementos importantes del sistema, como filtros HEPA, partes del ventilador u otros componentes mecánicos o del sistema de control, procede realizar las pruebas correspondientes que demuestren que la condición de calificado se conserva. Cuando se planean modificaciones al diseño, estructura o modelo de los componentes mayores, procede organizar y documentar el proyecto a través del sistema de control de cambios de la empresa, donde valore el alcance de la recalificación para alcanzar de nuevo el estado calificado y su continuidad en estado de control de tal manera que el ciclo de vida del sistema HVAC se inicia nuevamente. El sistema de CAPA de la empresa debe ser aplicado cuando se lleguen a presentar fallas o desviaciones que impacten la operación o desempeño del sistema y se valore el alcance de la recalificación para alcanzar de nuevo el estado calificado y su continuidad en estado de control. La documentación relativa a las fallas o desviaciones/no conformidades, las acciones correctivas y los		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
planes de prevención deben de estar disponibles y completos para dar apoyo y soporte al mantenimiento del estado validado calificado del sistema. La evaluación periódica que se realiza con las auditorías técnicas internas, permite tener un diagnóstico oportuno del estado que guarda la estructura técnica, operativa y administrativa del sistema, a partir del cual se toman las acciones correspondientes para conservar el sistema HVAC bajo control.		
Referencias		
ISO 14644-1: 2015 (E), Second edition Part 1: Cleanrooms and associated controlled environments- Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration.. ISO 14644-2: 2015 (E), Second edition Part 2: Cleanrooms and associated controlled environments- Part 2: specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO Monitoring to provide evidence of cleanroom performance related to air cleanliness by particle concentration. ISO 14644-3: 2005 (E), Second edition 2019 Part 3: Cleanrooms and associated controlled environments- Part 3: Test methods. ISO 14644-4: First edition 2001 Part 4: (E), Cleanrooms and associated controlled		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<i>environments- Part 1: Design, construction and start-up.</i> <i>ISO 14644-6 First edition 2006: Cleanrooms and associated controlled environments — Vocabulary</i> <i>ISPE, Guía de Buenas Prácticas: Calefacción, Ventilación y Aire acondicionado, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), <www.ispe.org>.</i> <i>ISPE, Sterile Product Manufacturing Facilities, Volume 3, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), <www.ispe.org>.</i> <i>European commission: Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Volume 4, Brussels, February 2008.</i> <i>The United States Pharmacopeia August 2012.</i> <i>Emilio Moia, Foster Wheeler: The design criteria of a pharmaceutical clean room. Industria farmacéutica, Marzo/ Abril 2000.</i> <i>ISPE Good Practice Guide - Heating, Ventilation, and Air Conditioning HVAC 2009</i> <i>ISPE Good Practice Guide: HVAC and Process Equipment Air Filters 2019</i>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide Volume 2: Oral Solid Dosage Forms 2009		
ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide Volume 3: Sterile Product Manufacturing Facilities, Third edition / September 2018		
ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide Volumen 5: Commissioning & Qualification Second edition 2019		
PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention – Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme PE 009-16 February 2022 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes		
PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention – Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme PS/INFF 26/2022 (Rev.1) September 2022 Revised Annex 1 (Manufacturing of Sterile Medicinal Products) Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products		
European Commission Brussels 22.8.2022. The Rules Governing Medicinal Products in European Union. Volume 4 UE Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation 1010 Fifty second report. Annex 8 Guidelines on heating, ventilation and air conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products <i>Whyte William. Cleanroom technology: fundamentals of design, testing and operation. Wiley. 3ª ed 2018 p. 35-36.</i>		

*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.