

**Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos de Uso Humano**

**ANEXO 17**

**SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AIRE PARA AREAS DE FABRICACION DE PRODUCTOS NO ESTÉRILES**

**1.- INTRODUCCIÓN**

El Sistema de tratamiento de aire (*en inglés Heating, ventilation and air-conditioning -HVAC*) tiene un rol importante para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos manufacturados. Un diseño adecuado también provee condiciones de trabajo confortables para los operarios y protección para el medio ambiente. La prevención de la contaminación y de la contaminación cruzada debe ser esencial dentro de los requerimientos de usuario para un adecuado del sistema HVAC.

El diseño de un sistema HVAC se relaciona estrechamente con la estructura y acabado de los edificios y ambos impactan en la funcionalidad de la instalación. Los materiales utilizados en la construcción de las áreas, la ubicación de las esclusas, pasajes, puertas y áreas no productivas pueden afectar la presión de las áreas, la cascada de diferencial de presión y el control de la contaminación y de la contaminación cruzada. En vista de estos aspectos críticos el diseño de un sistema HVAC debe llevarse a cabo en forma conjunta con la etapa de diseño de la planta farmacéutica.

La ventilación, la temperatura y humedad relativa deben asegurar la ausencia de efectos adversos sobre la calidad de los productos farmacéuticos durante la fabricación y su almacenamiento, como así también en el funcionamiento de los equipos.

Este anexo se aplica a sistemas para fabricación de formas farmacéuticas no estériles incluyendo sólidos, líquidos y semisólidos. Aunque podría aplicarse a otras formas farmacéuticas.

**2. OBJETIVO GENERALES**

El objetivo de este anexo se focaliza en los requerimientos de diseño y fabricación del sistema HVAC para las empresas que elaboran formas farmacéuticas sólidas, líquidas, semisólidas incluyendo a productos biológicos, herbarios y etapas finales de obtención de ingredientes farmacéuticos activos- IFAs, todas ellas no estériles.

Las formas farmacéuticas no estériles incluyen:

- Productos con baja actividad acuosa (menos susceptibles a la contaminación microbiológica) por ejemplo comprimidos, polvos para suspensión extemporánea.
- Productos con alta actividad acuosa (más susceptibles a la contaminación microbiológica) por ejemplo líquidos, gotas, cremas.

Para sistemas HVAC aplicados a la fabricación de productos farmacéuticos estériles (Anexo 9) y productos críticos existen otros requerimientos adicionales.

Pueden existir otros requerimientos para el diseño de un sistema HVAC no incluidos en este anexo, ya que es casi imposible describir las necesidades para cada una de las empresas abocadas a la fabricación de productos medicinales.

**3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

51 **3.1** La protección de los productos, del personal y del medio ambiente son tres objetivos principales  
52 que deben ser considerados para el correcto diseño del sistema HVAC.

53  
54 **3.2** El fabricante debe conocer el tipo de productos que intenta elaborar antes de diseñar el sistema  
55 HVAC. *(Una empresa que intenta elaborar multi productos tendrá que incluir parámetros de*  
56 *diseño más exigentes, con respecto al control de la contaminación cruzada, comparada con una*  
57 *empresa que intenta elaborar un solo producto).*

58  
59 **3.3** El riesgo terapéutico y la susceptibilidad de degradación de los productos debe ser evaluado  
60 para definir los requerimientos ambientales de fabricación. El Análisis de riesgo debe aplicarse  
61 desde la etapa del requerimiento de usuario hasta la validación del sistema HVAC. Los protocolos  
62 de validación deben estar referidos y justificados en base al análisis de riesgo realizado.

#### 63 **4. INSTALACIONES**

64  
65  
66 **4.1** La selección de los materiales de construcción y acabado tienen un impacto en el grado de  
67 limpieza de las áreas y sobre el desempeño del sistema HVAC. Los materiales seleccionados para el  
68 acabado no deben desprender polvo ni liberar partículas que impacten en el grado de limpieza del  
69 área. No deben ser absorbentes y deben permitir la fácil limpieza. Para reducir la acumulación de  
70 polvo y facilitar la limpieza debe existir un mínimo de ángulos, estantes, armarios y equipos dentro  
71 del área.

72  
73 **4.2.** La eficiencia del sistema de tratamiento de aire y los niveles de limpieza de las áreas (grados)  
74 están directamente relacionados con:

75  
76 **4.2.1.** Existencia de esclusas de personal, de materiales y/o pasos de materiales, áreas de vestuarios  
77 y pasillos de circulación interna con un flujo de movimientos que eviten o limiten la contaminación  
78 cruzada y la transferencia de aire entre áreas clasificadas de diferentes grados de limpieza. Deben  
79 tener inyección y extracción de aire tratado de corresponder.

80  
81 **4.2.2.** Exclusas, vestuarios y pasajes deben estar diseñados para garantizar la cascada de presión  
82 entre éstos y las áreas con las que se comunican.

83  
84 **4.2.3.** Flujo de personal y materiales: Tanto el personal como los materiales no deben moverse  
85 desde zonas de alto grado de limpieza a zonas de menor grado y regresar a las primeras. En caso de  
86 ocurrir deben contar con procedimientos de cambio de vestimenta y descontaminación validados.

87  
88 **4.2.4.** La última etapa del vestuario debe ser del mismo grado que el área a la que se accede.

89  
90 **4.2.5.** Para evitar fugas de aire y pérdida de diferencial de presión las puertas deben estar  
91 debidamente instaladas y selladas. El diseño del sistema HVAC debe contemplar la pérdida de aire  
92 que normalmente ocurre a través de puertas correctamente instaladas. El diseño de las mismas debe  
93 evitar la existencia de huecos (bocallaves) y picaportes no sanitarios de modo de permitir una  
94 limpieza adecuada. El mantenimiento de las puertas es un factor crítico en el control de presión del  
95 área *(una puerta mal ajustada puede comprometer severamente el diferencial de presión).*

96  
97 **4.2.6** La apertura de las puertas debe realizarse hacia el área de mayor presión, de modo que facilite  
98 su cierre. Se permiten excepciones en caso de puertas de emergencia o contra incendios. En este  
99 caso las aperturas deben estar controladas y su uso registrado.

100

101 **4.2.7.** Las puertas de las esclusas o pasos no deben abrirse simultáneamente. Debe existir un sistema  
102 de interbloqueo y/ o un sistema de alarma visual o auditivo para prevenir la apertura de más de una  
103 puerta al mismo tiempo o que una de ellas permanezca abierta por un tiempo prolongado. Se debe  
104 realizar un análisis de riesgo para determinar cuáles son las puertas críticas que deben estar  
105 interbloqueadas.

106  
107 **4.3.** Deben existir diferenciales de presión para separar áreas con diferentes niveles de limpieza y  
108 para prevenir la contaminación cruzada. Los diferenciales pueden ser negativos o positivos  
109 dependiendo del diseño y formas farmacéuticas a elaborar.

110 *Los diferenciales de presión pueden ser mayores o menores dependiendo del diseño específico y las*  
111 *operaciones. El propósito del diferencial de presión es enfatizar la separación entre áreas de*  
112 *diferentes niveles de limpieza y proveer contención para la prevención de la contaminación*  
113 *cruzada. Donde no existen diferencias en los niveles de limpieza y no existe un potencial riesgo de*  
114 *contaminación cruzada un diferencial de presión igual a 0 (cero) puede ser aplicado.*

115

## 116 **5. DISEÑO DEL SISTEMA HVAC Y SUS COMPONENTES**

117

### 118 **5.1. General**

119

120 **5.1.1.** El grado de limpieza de las áreas destinadas a sólidos no estériles incluyendo esclusas, pasos,  
121 vestuarios y pasillos de circulación interna debe cumplir como mínimo Clase o Grado D (ISO 8,  
122 según ISO 14644-1) en reposo, para partículas no viables de 0.5um y 5um. Para partículas viables  
123 ver Tabla 1.

124

125 **5.1.1.1.** El grado de limpieza de las áreas destinadas a líquidos y semisólidos no estériles  
126 incluyendo esclusas, pasos, vestuarios y pasillos de circulación interna debe cumplir como mínimo  
127 Grado D o C (ISO 8, según ISO 14644-1) en reposo, para partículas no viables de 0.5um y 5um.  
128 Para partículas viables ver **Tabla 1**.

129

130 **Tabla 1:** Calidad microbiológica de áreas de manufactura de productos no estériles

Área	Límites en operación		Límites en reposo	Frecuencia de monitoreo
	Límite de alerta <sup>(3)</sup> ufc/m <sup>3</sup> <sup>(2)</sup>	Límite de acción <sup>(3)</sup> ufc/m <sup>3</sup>	ufc/m <sup>3</sup>	
<b>Fabricación de f.f.<sup>(1)</sup> semisólidas y líquidas</b>	200	300	100	semanal
<b>Fabricación de f.f. de sólidos</b>	300	400	200	mensual

131 <sup>(1)</sup> formas farmacéuticas

132 <sup>(2)</sup> unidades formadoras de colonias por m<sup>3</sup>

133 <sup>(3)</sup> Valores orientativos. De acuerdo a las actividades del área y a los productos manipulados la  
134 empresa deberá establecer sus propios límites, basados en un análisis de riesgo y en los estudios de  
135 tendencia.

136

137 **5.1.2.** La selección del grado de limpieza de las áreas se debe basar en un análisis de riesgo  
138 evaluando, entre otros criterios, la susceptibilidad del producto a la contaminación microbiana, la  
139 vía de administración y la calidad microbiológica según Disposición ANMAT N° 7667/2010 o sus  
140 modificaciones y según Farmacopea Argentina edición vigente. Una vez definido el grado de las  
141 áreas y las condiciones ambientales se debe realizar la calificación correspondiente.

142

143 **5.1.3.** Deben estar instalados los sistemas de monitoreo de las condiciones ambientales y  
144 diferenciales de presión, ya sean automáticos o manuales, debidamente calificados y/o calibrados.  
145 La frecuencia del monitoreo debe estar definida de manera tal que se puedan realizar los estudios de  
146 tendencia en operación y en reposo. Deben estar definidas y planificadas las actividades de  
147 mantenimiento preventivo.

148 *Los parámetros críticos a monitorear pueden incluir temperatura, humedad, diferencial de presión,*  
149 *caudal de inyección de aire, etc.*

150

151 **5.1.4.** El sistema de monitoreo debe estar conectado a una alarma (visual o sonora), seteada con los  
152 rangos de los parámetros críticos (máximos y mínimos), que permita detectar cualquier fuera de  
153 especificación (OOS). *La falla en el caudal de aire, ya sea inyectado, de retorno o de extracción*  
154 *localizada de polvos, pueden causar un desbalance del sistema resultando, por ejemplo, en una*  
155 *alteración de las cascadas de presión o un flujo de aire inverso, incrementando el riesgo de*  
156 *contaminación.*

157

158 **5.1.5.** Debe existir un procedimiento con las acciones a seguir por el personal en caso de que se  
159 accione el sistema de alarma (por ejemplo parar la producción, cerrar los contenedores con producto  
160 expuesto, trasladar los productos, etc.). En caso de OOS se debe realizar un análisis de riesgo e  
161 implementar un plan de CAPAs.

162

163 **5.1.6.** En la matriz del análisis de riesgo del funcionamiento del sistema HVAC se debe incluir la  
164 evaluación de un monitoreo de los componentes de las unidades manejadoras de aire- UMA (por  
165 ejemplo alarmas para caudal, diferencial de presión de los filtros que las componen, paradas  
166 automáticas) ya que una falla del sistema HVAC puede causar presiones positivas o negativas  
167 excesivas resultando en un daño estructural de los componentes de la UMA. Se debe evaluar el  
168 riesgo del encendido, apagado y de reducción del gasto energético de las UMAs relacionándolo con  
169 los requerimientos de grado de limpieza de las áreas y de los productos procesados en ellas. (Ver  
170 9.3.18.)

171

172 **5.1.7.** Los equipos de tratamiento de aire (UMAs) y los sistemas de extracción de aire y polvos  
173 deben instalarse de manera tal que se encuentren cercanos a las áreas que asisten (aumentando así  
174 su eficiencia). Las actividades relacionadas con el mantenimiento de los mismos deben realizarse  
175 fuera de las áreas de manufactura.

176

## 177 **5.2. Distribución de aire**

178 *De acuerdo a la naturaleza de los activos manejados y las formas farmacéuticas a elaborar puede*  
179 *requerirse trabajar con flujos laminares verticales, horizontales o en áreas con flujo turbulento*

180 **5.2.1.** En caso que en las áreas productivas no posean esclusas de personal y/o de materiales que  
181 permitan garantizar un diferencial de presión entre el área en donde el producto está expuesto y su  
182 entorno, la ubicación de los puntos de inyección y de retorno (rejillas) debe estar diseñada de tal  
183 manera que garantice la disminución del riesgo de contaminación o contaminación cruzadas de  
184 productos y personal.

185 **5.2.2.** La ubicación de las rejillas de inyección y de retorno o extracción de aire deben proveer una  
186 efectiva ventilación del área. Preferentemente las rejillas de retorno o extracción deben situarse en  
187 la parte inferior de las paredes. Sin embargo cuando esto no es posible y se encuentran ubicadas en  
188 el techo (lateralmente a las de inyección) las renovaciones de aire deben ser mayores para alcanzar  
189 la condición requerida de limpieza del área. Las rejillas inferiores de extracción son ideales para

190 suprimir polvo (por ejemplo elaboración de sólidos) pero no son esenciales donde el polvo no es  
191 liberado (por ejemplo elaboración de líquidos).

192

193 **5.2.3.** Existen dos sistemas básicos para el tratamiento de aire de las áreas productivas: un sistema  
194 con recirculación y un sistema 100% aire fresco. Para ambos sistemas se debe realizar un análisis de  
195 riesgo para determinar la eficiencia de los filtros (EN rating EN 779 y 1822: 2009), la necesidad de  
196 colocar filtros en los ductos de retorno/extracción teniendo en cuenta las características del  
197 producto, su criticidad y la carga de polvo generada en el ambiente de trabajo. Cuando se trabaja  
198 con aire recirculado además debe calcularse mediante el análisis de riesgo el porcentaje de  
199 recirculación adecuado.

200

201 **5.2.4** Para productos críticos es necesario utilizar filtros de alta eficiencia (HEPA) para la  
202 inyección y el retorno o extracción. Estos filtros pueden estar ubicados en la UMA (en forma  
203 distal) o en el área (en forma terminal). En determinados caso son preferibles los filtros terminales  
204 ya que pueden ayudar a prevenir la contaminación cruzada entre áreas cuando existe una condición  
205 de falla de la ventilación.

206 **5.2.5.** Si en el ambiente laboral existen solventes o vapores inflamables no debe trabajarse con aire  
207 recirculado, se debe trabajar con 100% de aire renovado. Si el aire ambiental contiene partículas  
208 de polvo altamente tóxicas la recirculación de aire del área a la UMA solo puede realizarse si está  
209 avalada por un análisis de riesgo que demuestre que se han tomado las medidas de protección  
210 adecuadas y precauciones especiales (por ejemplo triple filtración por HEPAs)

211

212 **5.2.6.** Las ruedas de recuperación de energía (entre una UMA de inyección y una de extracción,  
213 sistema de 100% aire renovado) utilizadas en empresas multi producto no deben convertirse en una  
214 fuente posible de contaminación cruzada, por lo que deben estar sujetas a un análisis de riesgo para  
215 determinar si existe la posibilidad de contaminación durante su funcionamiento.

216

217 **5.2.7.** En áreas productivas mono producto y en áreas en las cuales no se genera polvo, por lo que la  
218 contaminación cruzada no es posible o se reduce a su mínima expresión, el uso de filtros HEPAs  
219 queda sujeto al grado de limpieza requerido para las áreas.

220

### 221 **5.3 Componentes adicionales del sistema HVAC**

222

223 **5.3.1.** De acuerdo a la naturaleza y sensibilidad de los insumos manipulados en las áreas puede  
224 requerirse control de humedad. El dispositivo de control debe estar incluido en la unidad de  
225 tratamiento de aire. Colocar dichos dispositivos en el área productiva no es aceptable ya que puede  
226 ser una fuente de contaminación o contaminación cruzada.

227

228 **5.3.2.** Dependiendo de la ubicación y condiciones climáticas de la región en donde se localiza la  
229 empresa, pueden requerirse por ejemplo:

230

a. Bobinas para precalentar el aire que ingresa a la UMA en caso de climas muy fríos.

231

b. Dispositivos de calor (calentadores) para control de la humedad.

232

c. Instrumentos de control automático de volumen de aire.

233

d. Atenuadores sonoros.

234

e. Eliminador de nieve para prevenir su ingreso a la UMA, para evitar el bloqueo del flujo  
235 de aire.

236

f. Eliminador de polvo en regiones muy secas o áridas.

237

g. Eliminador de humedad en áreas muy lluviosas.

238

h. Bobinas de enfriado del aire en climas muy calientes o muy húmedos.

239 i. Drenaje del condensado en la UMA  
240 Todos los componentes necesarios para garantizar un ambiente limpio y controlado de trabajo  
241 según los requerimientos de usuario deben estar incluidos en los diagramas de las UMA's y estar  
242 sujetos a un Programa de mantenimiento preventivo y correctivo.

243

## 244 **6. PROTECCION**

245

### 246 **6.1. Productos y personal**

247

248 **6.1.1.** Las áreas de manufactura de productos medicinales, en las cuales los materiales de partida,  
249 intermedios y productos, utensilios, materiales de acondicionamiento primario y equipamiento están  
250 expuestos al ambiente, deben estar definidas como áreas/zonas limpias, áreas controladas o  
251 segregadas.

252

253 **6.1.2.** Lograr un grado particular de limpieza en un área depende de un número de criterios  
254 incluidos durante el diseño y en las distintas etapas de la calificación. Solamente un balance  
255 adecuado entre los diferentes criterios permite alcanzar un eficiente grado de limpieza en el área.

256

257 **6.1.3.** Algunos criterios que afectan el grado de limpieza de las áreas y que deben considerarse son:

- 258 a. Estructura y acabado del área;
- 259 b. control de polvo y contaminantes;
- 260 c. filtración del aire;
- 261 d. renovación /cambios de aire;
- 262 e. flujo de aire y direccionalidad;
- 263 f. capacidad de recuperación;
- 264 g. presión del area;
- 265 h. localización de las rejillas de inyección, retorno y extracción de aire;
- 266 i. temperatura;
- 267 j. humedad relative;
- 268 k. flujo de materiales;
- 269 l. flujo de personal;
- 270 m. procedimientos de vestimenta;
- 271 n. movimiento de equipos;
- 272 o. proceso de manufactura (sistemas abiertos o cerrados);
- 273 p. condiciones ambientales externas;
- 274 q. ocupación;
- 275 r. tipos de producto;
- 276 s. métodos de limpieza (SOPs de limpieza).

277

278 **6.1.4.** El tipo de filtros utilizados y los recambios de aire deben estar definidos para cumplir con la  
279 clase de área requerida.

280

281 **6.1.5.** Los cambios de aire o renovaciones deben estar basados en un análisis de riesgo considerando  
282 varios parámetros críticos teniendo como criterio primario el grado o clase requerida del área.

283

284 **6.1.6.** Los cambios de aire varían normalmente entre 10 a 20 renovaciones/hora. Se determinan  
285 considerando:

286



- 287 a. La condición de limpieza requerida del área: si dicha condición es en reposo o en actividad;  
 288 b. las características del producto (por ejemplo olor, higroscópico, etc);  
 289 c. la calidad y filtración del aire inyectado;  
 290 d. partículas generadas en el proceso de manufactura;  
 291 e. partículas generadas por los operarios;  
 292 f. configuración del área y de las ubicaciones de las rejillas de inyección/retorno y de las de  
 293 extracción;  
 294 g. suficiente caudal de aire para lograr el efecto de contención y limpieza del área;  
 295 h. suficiente caudal de aire para controlar la carga de calor durante la operación;  
 296 i. suficiente caudal de aire para lograr el balance con el caudal de extracción;  
 297 j. suficiente caudal de aire para mantener la presión requerida.

298  
 299 **6.1.7.** La clasificación de las áreas (determinar la clase o grado del área) debe realizarse antes de la  
 300 instalación de los equipos (*as built*), en reposo (condición donde la instalación está completa, y el  
 301 equipamiento de producción ha sido instalado y está operando, pero no está presente el personal) y  
 302 en operación (condición donde la instalación está funcionando en el modo operativo definido y el  
 303 número de personal especificado está presente).

304  
 305 **6.1.8.** Teniendo en cuenta el tamaño de los equipos y que las áreas a veces se terminan de construir  
 306 una vez instalado el equipamiento, la condición *as built* no siempre puede realizarse.

307  
 308 **6.1.9.** En las áreas destinadas a la elaboración de sólidos, debido al polvo generado por la  
 309 manipulación de los materiales de partida, la clasificación debería realizarse en reposo.

310  
 311 **6.1.10.** La cantidad de personal y la ubicación de las posiciones de trabajo para cada área debe estar  
 312 incluida en un procedimiento operativo estándar y ser respetada y registrada al momento de realizar  
 313 la calificación en operación. Para evaluar el buen funcionamiento a través del tiempo del sistema  
 314 HVAC, no es posible comparar resultados obtenidos sin registrar las condiciones en que dichas  
 315 clasificaciones se realizaron.

316  
 317 **6.1.11.** Se debe efectuar un análisis de riesgo para determinar las áreas que están sujetas a un ensayo  
 318 de recuperación. La recuperación se realiza para determinar el tiempo en que la instalación es capaz  
 319 de retornar al nivel especificado de limpieza, temperatura, humedad, límites microbianos, presión,  
 320 etc. El test de recuperación debe demostrar una reducción en la concentración de partículas por un  
 321 factor de 100 en un tiempo determinado. (ISO 14644-3 B.12). El tiempo para la recuperación debe  
 322 ser breve, entre 15-20 minutos. Se requiere la realización del ensayo de recuperación para  
 323 determinar, además, el tiempo en recuperar la condición especificada del área luego de un corte de  
 324 energía eléctrica o por falla en el sistema de tratamiento de aire. (*En algunas instancias es*  
 325 *imposible incrementar el número de partículas para determinar una reducción en un factor de 100,*  
 326 *(por ejemplo para Clase 8) ya que la concentración mayor de partículas necesarias puede dañar al*  
 327 *contador utilizado. En este caso puede utilizarse el método incluido en ISO 14644-3 B.12.3.2).*

328  
 329 **6.1.12.** El nivel de protección y limpieza del área debe determinarse de acuerdo a los productos a  
 330 elaborar, al proceso usado y la susceptibilidad de los productos a la degradación. Las partículas  
 331 generadas y el grado de filtración son parámetros críticos para determinar el nivel de protección  
 332 requerido. Ver **Tabla 2**.

333  
 334 **6.1.13.** Los contaminantes en el área deben ser diluidos por renovaciones de aire apropiadas o por  
 335 utilización de rejillas que generen flujos turbulentos, con difusores por inducción, de placas  
 336 perforadas o rotacionales o por estaciones de trabajo con perforaciones inferiores que garantizan no

337 solo la adecuada eliminación de los contaminantes sino también la protección de los operadores.  
338 (Ver ítem 6.2.8)

339

340 **6.2 Filtración y patrones de aire**

341

342 **6.2.1.** El tipo de filtros requeridos depende de la calidad del aire suministrado al ambiente y del  
343 retorno (si aplica) y también de la tasa de renovaciones de aire. En la **Tabla 3** se ejemplifican  
344 niveles de filtración recomendados para diferentes niveles de protección en las áreas de  
345 manufactura. El titular de una autorización de manufactura es responsable de utilizar los filtros  
346 apropiados en sus áreas.

347

348 **6.2.2.** Las clases de filtros siempre deben estar informadas de acuerdo a un Método de ensayo  
349 estándar, ya que si solo se identifican con la eficiencia del filtro puede resultar en la selección del  
350 filtro equivocado. *(Para un mismo filtro, diferentes métodos de ensayo pueden dar resultados de*  
351 *eficiencia distintos para un tamaño de partículas específico).* Se debe utilizar la clasificación EN  
352 779:2012 (para filtros G1 a F9) y EN 1822:2009 (E10 a H14) o ISO 1017 29463.

353

354 **Tabla 2 Ejemplos de niveles de protección**

<i>Nivel</i>	<i>condición</i>	<i>Ejemplo de área</i>
<b>Nivel 1</b>	General	Área con gestión interna y mantenimiento normal sin riesgo potencial de contaminación de productos por ejemplo almacenamiento /depósitos, acondicionamiento secundario.
<b>Nivel 2</b>	Protegida	Área en la cual se deben tomar acciones para proteger los materiales de partida o productos de una contaminación o degradación directa o indirecta, por ejemplo, lavado de utensilios o partes de equipos de productos no críticos, almacenamiento de intermedios o graneles, primera estación de cambio de vestimenta.
<b>Nivel 3</b>	Controlada	Área en la cual se definen condiciones ambientales específicas, controladas y monitoreadas para prevenir la contaminación o degradación de los materiales de partida o productos, por ejemplo donde productos, materiales de partida y componentes son expuestos al ambiente, zonas de lavado de equipos o partes de equipos en contacto con producto.

355

356 **Tabla 3 Niveles de protección y filtración recomendada**

<i>Nivel de protección</i>	<i>Filtración recomendada</i>
<b>Nivel 1</b>	Filtros primarios solamente (por ejemplo EN 779 G4).
<b>Nivel 2</b>	Áreas protegidas que operan con aire recirculado o aire 100% renovado Filtros primarios y secundarios (por ejemplo EN 779 G4 + F8 o F9).
<b>Nivel 3</b>	Áreas de producción que operan con un porcentaje de aire re circulado, con potencial riesgo de contaminación cruzada: Filtros primarios mas secundarios más terciarios (por ejemplo EN 779 G4 + F8 + EN 1822 H13). Áreas con 100% de aire renovado, sin recirculación: Filtros G4 + F8 o F9 son aceptables) dependiendo de la criticidad del producto.

357

358 **6.2.3.** La selección de filtros por parte del elaborador se debe basar en las condiciones ambientales  
359 de contaminación y en los requerimientos de BPF según tipos de productos.

360

361 **6.2.4.** Una pre-filtración correcta extiende la vida útil de los filtros más costosos de mayor  
362 eficiencia

363

364 **6.2.5.** La direccionalidad del flujo de aire entre las áreas de manufactura o de acondicionamiento  
365 primario debe contribuir para prevenir la contaminación. Los flujos de aire deben estar planificados



366 en conjunto con la ubicación de los operadores para minimizar la contaminación de los productos  
367 por el operador y también para proteger al operador de la inhalación de polvos.

368

369 **6.2.6.** La inyección y extracción de aire en las esclusas de personal y de materiales deben estar  
370 localizadas para que el flujo de aire se dirija desde el área más limpia hacia el área de menor grado  
371 de limpieza para garantizar el grado de limpieza entre las dos áreas adjuntas.

372

373 **6.2.7.** Los difusores de aire deben ser seleccionados considerando los requerimientos del área y la  
374 posición del equipamiento y de los operadores. Los difusores de alta inducción como los que se  
375 usan en aire acondicionado no deben ser utilizados en las áreas en donde se genera o libera polvo.  
376 Los difusores deben introducir el aire con la menor cantidad de inducción para maximizar el efecto  
377 de lavado del ambiente. En áreas en donde se libera gran cantidad de polvo, difusores de placas  
378 perforadas o de baja inducción rotacionales (*swirl diffusers*) con localización inferior de extracción  
379 o retorno deben utilizarse para reducir a un mínimo nivel el polvo liberado.

380

381 **6.2.8.** El tipo de difusor usado para cada área deben ser seleccionados cuidadosamente considerando  
382 la dirección del flujo de aire y la cantidad de polvo liberado en operación. Difusores de inducción y  
383 de rotación favorecen la dilución del aire en el área y se pueden usar cuando la liberación de polvo  
384 es mínima. Si se utilizan en un área con alta liberación de polvo su uso puede mover el polvo en la  
385 corriente de aire y esparcirlo a todo el ambiente del área incrementando el peligro de contaminación  
386 del ambiente y de los operadores.

387

### 388 **6.3. Flujo unidireccional**

389

390 **6.3.1.** Cabina de protección con estaciones de trabajo con perforaciones inferiores o Unidades de  
391 Flujos unidireccionales (Flujos laminares –FL) se deben usar para áreas de pesada (fraccionamiento  
392 de materiales de partida) o áreas de muestreo para proveer protección a los productos y a los  
393 operadores. El área en donde se ubica la cabina o el FL debe tener una provisión de aire para  
394 mejorar la contención. La contención de polvo en un área de pesada debe demostrarse realizando  
395 un test de humo u otro test apropiado.

396

397 **6.3.2.** El muestreo de materiales de partida, acondicionamiento primario, intermedios, graneles y  
398 productos debe ser realizado en las mismas condiciones ambientales requeridas para las áreas de  
399 manufactura del producto.

400

401 **6.3.3.** En el área de pesada y fraccionamiento la cabina o el FL debe proveer estaciones de trabajo  
402 con perforaciones inferiores para contener el polvo y proteger al operador. El entorno del área debe  
403 cumplir con las mismas condiciones ambientales requeridas para las áreas de manufactura.

404

405 **6.3.4.** La velocidad del flujo unidireccional no debe afectar la sensibilidad de las balanzas en el área  
406 de pesadas aunque deben contener el polvo y proteger al operador. Por ello se prefiere utilizar el  
407 término de Cabinas de protección en lugar de Unidades de Flujo laminar (FL) para evitar la  
408 confusión de las requeridas para Grado A. Para prevenir el escape de polvo al ambiente es  
409 conveniente que exista una ligera corriente de aire desde el área lindante (entorno) hacia la zona  
410 protegida de la cabina. La cantidad de aire extraído desde la parte inferior de la cabina debe ser  
411 mayor que la cantidad de aire inyectada.

412

413 **6.3.5.** La ubicación del operador en relación a la fuente de liberación de polvo y el flujo de aire  
414 debe estar determinada para asegurar que el operador no se encuentra en la corriente de aire lo que  
415 puede conducir a una contaminación del producto manipulado y que evite una exposición del  
416 operador al polvo.

417  
418 **6.3.6.** Una vez diseñada y calificada el área de pesadas la configuración incluyendo la ubicación de  
419 operadores e insumos manipulados debe estar incluida en un SOP. Cualquier cambio debe ser  
420 analizado utilizando un análisis de riesgo apropiado.

421  
422 **6.3.7.** El elaborador debe seleccionar el uso de un flujo unidireccional vertical u horizontal para  
423 garantizar la mejor protección acorde con una actividad en particular. La selección debe estar  
424 sustentada con un análisis de riesgo.

425  
426 **6.3.8.** Las rejillas de retorno o extracción en el área o en las cabinas de pesada o de muestreo deben  
427 ser preferentemente del tipo de rejillas perforadas que permiten una fácil limpieza. Los filtros de  
428 aire del retorno/extracción pueden estar instalados en forma distal o terminal.

429  
430 **6.3.9.** Los Procedimientos de mantenimiento y limpieza de filtros y ductos deben estar redactados  
431 en lenguaje claro para asegurar un constante flujo de aire. Se deben llevar registros de las  
432 actividades.

#### 433 434 **6.4. Infiltración**

435  
436 **6.4.1.** La infiltración o ingreso de aire no filtrado en áreas de manufactura no debe ser una fuente de  
437 contaminación.

438  
439 **6.4.2.** La estructura edilicia de la planta elaboradora debe ser mantenida a una presión positiva con  
440 respecto al exterior, para limitar el ingreso de contaminantes. Si debe ser mantenida a una presión  
441 relativa negativa en relación a la presión relativa ambiente se deben adoptar medidas especiales  
442 (BPF -parte I, ítem 5.21).

443  
444 **6.4.3.** La ubicación de las áreas con presión negativa deben ser cuidadosamente diseñadas en  
445 relación a las áreas que la rodean y se debe asegurar que la estructura del edificio esté bien cerrada,  
446 sellada o contenida.

447  
448 **6.4.4.** Las zonas negativas deben estar encapsuladas por las áreas con suplemento de aire filtrado  
449 que las rodean para que solo aire filtrado ingrese en las zonas controladas.

#### 450 451 **6.5. Contaminación cruzada y contaminación**

452  
453 **6.5.1.** Cuando se elaboran diferentes productos, al mismo tiempo, en diferentes áreas productivas,  
454 se deben tomar medidas para garantizar que el polvo generado no se traslade de un área a la otra.

455  
456 **6.5.2.** La dirección del flujo de aire y el sistema de cascada de diferencial de presión entre áreas  
457 deben garantizar que no exista posibilidad de contaminación cruzada. La cascada de diferencial de  
458 presión debe ser tal que el flujo de aire se dirija desde el pasillo limpio hacia el área de  
459 manufactura, resultando una contención de polvo segura.

460  
461 **6.5.3.** Para áreas donde el polvo es liberado, el pasillo debe ser mantenido a una presión más alta  
462 que el área y más alta que la presión atmosférica (por ejemplo: diseño de instalaciones con presión  
463 negativa para la manufactura de productos críticos,)

464  
465 **6.5.4.** La contención debe alcanzarse aplicando el concepto de presión diferencial (alta presión  
466 diferencial, bajo flujo de aire) o el concepto de desplazamiento (baja presión diferencial, alto flujo

467 de aire) o utilizando barreras físicas con esclusas de personal y materiales. El concepto de  
468 desplazamiento no puede ser aplicado en áreas que requieren segregación.

469

470 **6.5.5.** La cascada de presión debe ser establecida individualmente para cada línea productiva (o  
471 instalación) en relación a los productos que se elaboran y el nivel de protección requerido. El  
472 régimen de cascada de presión y la dirección del flujo de aire debe ser apropiado para los productos  
473 y procesos usados y deben proveer protección ambiental y del operador.

474

475 **6.5.6.** Para limitar la entrada o la salida de aire se debe asegurar que los techos, paredes, ajustes de  
476 puertas y accesorios de iluminación se encuentren debidamente sellados

477

478 **6.6. Concepto de Diferencial de presión** (alto diferencial de presión, bajo flujo de aire)

479 *El concepto de diferencia de presión debe ser usado en forma conjunta con otras técnicas o*  
480 *conceptos de contención como por ejemplo esclusas de doble puerta.*

481

482 **6.6.1.** El diferencial de presión entre un área limpia hacia otra adyacente menos limpia se genera  
483 por el balance entre la cantidad del aire inyectado y del área extraído, dando como resultado un  
484 gradiente de presión. Las fugas a través de los bordes de las puertas como resultado de la diferencia  
485 de presión son aceptables, siempre que se garantice que el área con polvo expuesto quede  
486 contenida.

487

488 **6.6.2.** El diferencial de presión debe ser de magnitud suficiente para asegurar la contención y la  
489 prevención de un flujo reverso, pero no tan alta para crear problemas de turbulencia.

490

491 **6.6.3.** En la consideración del diferencial de presión entre áreas adyacentes se debe tener en cuenta  
492 las variaciones transitorias como por ejemplo un sistema de extracción localizada.

493

494 **6.6.4.** Para lograr el objetivo de contención se debe establecer un diferencial de presión entre zonas  
495 adyacentes de 15Pa. Diferenciales de presión entre 5 a 20 Pa pueden ser aceptados aunque debe  
496 garantizarse que con la diferencia de presión demasiado baja con tolerancias en los extremos  
497 opuestos, no se pueda producir una inversión de flujo. Por ejemplo para un área con tolerancia de  
498 presión especificada de  $\pm 3$  Pa, debe evaluarse las tolerancias especificadas para las áreas  
499 adyacentes que operan a mayor o menor presión, de manera que los límites inferiores o superiores  
500 no se superpongan. Es importante seleccionar presiones y tolerancias tal que no pueda generarse un  
501 flujo reverso o quedar anulada la direccionalidad del flujo de aire. Además es importante especificar  
502 si los límites de tolerancia están establecidos para la presión absoluta del área o para diferencial de  
503 presión entre áreas.

504

505 **6.6.5.** El diferencial de presión entre áreas adyacentes debe ser considerado en un análisis de riesgo  
506 como parámetro o punto crítico de control. El límite para el diferencial de presión entre áreas  
507 adyacentes debe ser tal que no exista riesgo de superposición en el rango aceptable de operación.  
508 Por ejemplo 5 a 15 Pa en un área y de 15 a 30 Pa en el área adyacente, puede resultar en una falla de  
509 cascada de presión si la primera área trabaja en el límite máximo de tolerancia y la segunda en el  
510 límite mínimo.

511

512 **6.6.6.** El control y monitoreo de la presión se debe realizar utilizando instrumentos o sistemas  
513 calibrados y calificados. El cumplimiento con las especificaciones debe estar regularmente  
514 verificado y los resultados registrados. Los instrumentos para el control de la presión deben estar  
515 conectados a un sistema de alarma seteada de acuerdo a los niveles de tolerancia resultantes del  
516 análisis de riesgo aplicado.

517

518 **6.6.7.** Debe existir un procedimiento operativo con la descripción, calificación y límites de  
519 tolerancia definidos para el sistema de control, asociados a los procedimientos de Control de  
520 cambios y análisis de riesgo en caso que las condiciones se modifiquen (Manual de Operación y  
521 Mantenimiento (MOM), ver punto 9.3-Calificación).

522

523 **6.6.8.** En áreas controladas con esclusas que actúan como sumideros o tapones/burbujas, un  
524 diferencial de presión bajo puede ser aceptable.

525

526 **6.6.9.** Las esclusas son importantes para el mantenimiento del sistema de cascada de presión y para  
527 limitar la posibilidad de contaminación cruzada.

528

529 **6.6.10.** Las esclusas pueden estar diseñadas con diferentes regímenes de diferencial de presión por  
530 lo que actúan como áreas de cascada de presión, sumidero o tapón/burbuja.

531

532 a. *cascada de presión:* mayor presión en un área adyacente de un lado y menor presión en el área  
533 adyacente del otro lado.

534 b. *sumidero:* menor presión dentro de la esclusa y mayor presión en áreas adyacentes de ambos  
535 lados.

536 c. *tapón o burbuja:* mayor presión dentro de la esclusa y menor presión en áreas adyacentes de  
537 ambos lados.

538

539 **6.6.12.** Las puertas deben abrir hacia el lado de mayor presión, para que la presión del área a que  
540 asisten, favorezca el cierre de la puerta la cual debe además estar provista con cierre automático. Si  
541 las puertas abren hacia el lado de baja presión, un sistema de cierre automático debe asegurar que la  
542 puerta se mantenga cerrada y que el empuje debido al diferencial de presión no permita que la  
543 misma permanezca abierta. (Ver 4.2.7)

544

545 **6.6.13.** Se debe hacer una evaluación de riesgos para determinar si los sistemas de extracción de  
546 polvo deben estar enclavados a los sistemas de tratamiento de aire del área. La falta de  
547 enclavamiento podría dar lugar a desequilibrios en la presión en cascada.

548

549 **6.6.14.** En cada área debe existir una indicación de la presión establecida con sus límites de alerta y  
550 acción, para poder verificar el correcto funcionamiento del sistema de aire. Deben estar instalados,  
551 en el pasillo de circulación central, manómetros calibrados para medir los diferenciales de presión  
552 entre áreas o las presiones de las áreas. Los valores deben registrarse para cada operación a realizar  
553 y deben verificarse con frecuencia programada como parte del mantenimiento preventivo de áreas.  
554 La verificación del cero de los instrumentos debe realizarse con frecuencia determinada y la puesta  
555 a cero debe estar protegida para evitar manipulaciones no autorizadas.

556

557 **6.6.15.** Los medidores de presión, análogos o digitales, deben tener una escala graduada que  
558 permitan la lectura con una precisión adecuada. Los límites del rango de funcionamiento, pueden  
559 estar marcados con un código de color en el medidor, para facilitar la lectura y su interpretación.  
560 Cualquier fuera de especificación (OOS) debe ser fácilmente identificable. Debe existir un  
561 procedimiento que describa como proceder en caso de un OOS.

562

563 **6.6.17.** De acuerdo a la criticidad de las áreas y productos que se elaboran, los sectores que actúan  
564 como pasaje o tránsito de materiales pueden separar también dos diferentes zonas o áreas. Estos  
565 sectores pueden ser dinámicos o pasivos. Los pasajes dinámicos deben tener inyección de aire o  
566 extracción actuando como sectores tapón, sumidero o cascada. Se debe realizar un análisis de riesgo  
567 para determinar qué sectores deben ser dinámicos.

568

569 **6.7. Concepto barrera física**

570

571 **6.7.1.** De corresponder por la criticidad de los materiales, para evitar la contaminación cruzada entre  
572 dos zonas, o la contaminación ambiental en un mismo sector, se deben utilizar sistemas cerrados de  
573 fabricación o sistemas de transferencia de materiales por presión o vacío.

574

575 **6.8. Temperatura y Humedad relativa**

576

577 **6.8.1.** De corresponder, la temperatura y/o la humedad relativa deben ser controladas y  
578 monitoreadas, para asegurar el cumplimiento de los requerimientos de materiales y productos y  
579 proveer un ambiente confortable para los operadores.

580

581 **6.8.2.** Deben establecerse límites máximos y mínimos de temperatura y humedad relativa  
582 apropiados para cada área de manufactura. Se deben establecer límites de alerta y acción.

583

584 **6.8.3.** Los límites máximos y mínimos de ambos parámetros no deben ser tan estrechos que puedan  
585 dificultar su cumplimiento o incrementar el costo de una instalación innecesaria.

586

587 **6.8.4.** Las áreas en las cuales se requiere trabajar con baja humedad relativa, deben estar diseñadas  
588 con paredes y techos bien sellados y separadas de un área adyacente con mayor humedad por medio  
589 de esclusas con tratamiento de aire adecuado.

590

591 **6.8.5.** En caso de áreas donde se requiere mantener una determinada humedad (por ejemplo  
592 instalaciones ubicadas en climas extremadamente secos o extremadamente húmedos), los sistemas  
593 de humidificación o deshumidificación deben ser componentes del sistema de tratamiento de aire.

594

595 **6.8.6.** Los humidificadores deben evitarse por ser una posible fuente de contaminación (por ejemplo  
596 crecimiento microbiológico). Cuando se requiere humidificar el ambiente laboral puede ser  
597 necesario ingresar en la corriente de aire tratado una inyección de vapor limpio. En el caso de  
598 requerir incrementar la humedad se debe realizar una evaluación del riesgo de contaminación del  
599 producto para determinar si debe utilizarse agua purificada o vapor limpio.

600

601 **6.8.7.** Los sistemas de humidificación deben tener drenaje, el condensado no debe acumularse en el  
602 sistema HVAC.

603

604 **6.8.8.** Sistemas de humidificación, como por ejemplo por evaporación, atomización o *spray* de agua  
605 en forma de niebla, no son aceptables por su potencial riesgo de contaminación microbiana.

606

607 **6.8.9.** El material de los ductos cercanos al sistema humidificador no debe agregar contaminantes al  
608 aire que no podrán ser removidos por los filtros finales del sistema HVAC.

609

610 **6.8.10.** Los filtros de aire no deben estar ubicados inmediatamente después del humidificador  
611 (aguas abajo), la humedad en los filtros puede generar crecimiento bacteriano.

612

613 **6.8.11.** Las superficies frías deben estar aisladas para prevenir condensación dentro del área limpia  
614 o en los componentes del sistema HVAC.

615

616 **6.8.12.** El uso de secadores con silicagel o cloruro de litio cumple requerimientos de BPF ya que  
617 está demostrado que no son fuentes de contaminación.

618

619 **6.8.13.** Cuando se especifica un rango aceptable de humedad relativa debe también estar definido el  
620 rango de temperatura.

621

## 622 **7. CONTROL DE POLVO**

623

624 **7.1.** Los contaminantes como polvo o vapor deben ser eliminados en el punto en donde se generan.  
625 Se debe utilizar un sistema de extracción localizada. El sistema HVAC no es apto como mecanismo  
626 primario de control de polvo.

627

628 **7.2.** La extracción en el punto de uso puede ser realizada con un dispositivo fijo (campana de  
629 captura) con alta velocidad de extracción o con un brazo articulado móvil o fijo con boquillas.  
630 Deben estar diseñados y posicionados en los puntos críticos de generación para prevenir la  
631 contaminación por diseminación de polvo en el ambiente. *(Si se observa polvo sobre la superficie*  
632 *de equipos, piso o paredes es indicación de que el sistema seleccionado de extracción no es*  
633 *efectivo.)*

634

635 **7.3.** El sistema de extracción debe poseer la suficiente velocidad de transferencia para asegurar que  
636 el polvo no queda retenido en el interior de los ductos. Se deben planificar revisiones periódicas de  
637 funcionamiento para asegurar que el polvo ha sido eliminado de los ductos.

638

639 **7.4.** La velocidad requerida de transferencia debe estar determinada evaluando por ejemplo la  
640 densidad del polvo liberado. *(Generalmente, a mayor densidad mayor velocidad de transferencia,*  
641 *dicha velocidad oscila entre 15-20m/s.)*

642

643 **7.5.** Un punto de extracción no es suficiente para capturar todos los contaminantes, debe proveerse  
644 un flujo de aire direccional para asistir a la remoción completa de polvo y/o vapores de las áreas.

645

646 **7.6.** En un área que opera con flujo turbulento el aire filtrado debe ser introducido por difusores  
647 ubicados en el techo y cercanos a las puertas de entrada al área y la extracción/retorno ubicada en la  
648 parte inferior más lejana del ingreso al área, para garantizar el efecto de lavado (*flushing*) Este  
649 efecto debe ser verificado por medio de un análisis de visualización con humo.

650

651 **7.7.** Deben ser utilizados pasos adicionales tal como manipular productos en sistemas cerrados  
652 como aisladores, cuando se manejan productos críticos.

653

## 654 **8. PROTECCION DEL MEDIO AMBIENTE**

655

### 656 **8.1. General**

657

658 **8.1.1.** Este anexo no pretende ser una guía para la protección del medio ambiente y la descarga de  
659 aire a la atmosfera. El aire descargado al medio ambiente debe cumplir los requerimientos de las  
660 regulaciones nacionales relacionadas.

661

662 **8.1.2.** Los sistemas para extracción de gases, vapores, polvos y efluentes deben diseñarse, instalarse  
663 y operarse, de tal manera, que no se conviertan en una posible fuente de contaminación y  
664 contaminación cruzada. Deben tomarse precauciones para determinar la ubicación de los puntos de  
665 ingreso de aire al sistema HVAC y los puntos de descarga de la extracción.

666

### 667 **8.2. Partículas de Polvos en el aire descargado**

668



669 **8.2.1.** Los puntos de descarga de aire al ambiente de los equipos y áreas, como del secador de lecho  
670 fluido, recubrimiento de comprimidos, y de los sistemas de extracción, tienen carga importante de  
671 polvo por lo que deben estar equipados con filtros para prevenir la contaminación ambiental.

672

673 **8.2.2.** Si se trata de polvos generados por productos no críticos, los filtros finales en los puntos de  
674 descarga deben ser al menos clase F9 de acuerdo a la norma EN 779. Para productos críticos se  
675 requiere una filtración final adicional con filtros H13.

676

677 **8.2.3.** Cuando se utilizan equipos para la aspiración localizada de polvos con limpieza por pulsos de  
678 aire comprimido a contracorriente, deben estar equipados con filtros cartucho que permitan la  
679 inyección de aire comprimido y deben ser capaces de continuar la operación sin interrumpir el flujo  
680 de aire.

681

682 **8.2.4.** Los colectores de polvo alternativos (tales como aquellos que operan con agitación mecánica  
683 que requiere que el ventilador se apague cuando se activa la vibración) pueden usarse si se  
684 demuestra que no representan un riesgo de contaminación cruzada. No debe existir interrupción de  
685 aire durante una producción ya que la pérdida de flujo de aire podría alterar la cascada de presión.

686

687 **8.2.5.** Cuando se requiere un flujo de aire continuo, para prevenir fluctuaciones en la presión del  
688 área, los colectores con agitación o vibración mecánica no deben ser usados, excepto que la presión  
689 del área se controle automáticamente.

690

691 **8.2.6.** Si se utilizan depuradores húmedos, el polvo escurrido debe ser removido de una manera  
692 segura como por ejemplo por un sistema de drenaje o por remoción de los residuos por empresa  
693 contratada debidamente autorizada.

694

695 **8.2.7.** La calidad del aire eliminado debe ser determinada para verificar la eficiencia de la filtración  
696 para todos los tipos de polvos generados en las áreas.

697

### 698 **8.3. Remoción de vapores y gases**

699

700 **8.3.1.** Los vapores deben ser extraídos en los puntos de generación. Cuando se selecciona un  
701 sistema de extracción de vapores residuales, la densidad del vapor debe ser tomada en cuenta. Si el  
702 vapor es más liviano que el aire, las rejillas de extracción deben ubicarse en un nivel elevado y de  
703 ser posible también a un nivel bajo.

704

705 **8.3.2.** Los vapores y gases pueden ser removidos por medio de un sistema húmedo o por medio de  
706 tratamiento químico en seco.

707

708 **8.3.3.** Los lavadores húmedos requieren agregados de varios químicos para el agua de manera de  
709 incrementar la eficiencia de adsorción. Se debe describir detalladamente el proceso y registrar cada  
710 agregado realizado.

711

712 **8.3.4.** Los dispositivos para realizar un tratamiento químico en seco deben incluir filtros de carbono  
713 activado o medios de adsorción granular. Estos deben estar especificados y controlados con un  
714 tratamiento de efluente apropiado.

715

716 **8.3.5.** El tipo y la cantidad de vapor a ser removido debe conocerse para proveer el medio filtrante  
717 apropiado incluyendo su volumen.

718

## 719 **9. PUESTA EN MARCHA (COMMISSIONING), CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN**

720

721 **9.1. General**

722

723 **9.1.1.** El sistema HVAC tiene un papel preponderante en la protección de los productos, personal y  
724 medio ambiente.

725

726 **9.1.2.** Los componentes, subsistemas y parámetros, parámetros críticos y no críticos, deben estar  
727 determinados.

728

729 **9.2. Puesta en Marcha (*Commissioning*)**

730

731 **9.2.1.** Los objetivos de la puesta en marcha de un determinado sistema HVAC (*Commissioning*)  
732 debe involucrar todos los componentes, balance, ajustes y controles de todo el sistema para asegurar  
733 que cumpla con los requerimientos de usuario y la capacidad especificada por el proveedor. El plan  
734 de puesta en marcha debe ser el primer documento del proyecto de adquisición del sistema y estar  
735 incluido en la documentación de calificación y procedimientos de verificación.

736

737 **9.2.2.** Se deben especificar límites de tolerancia aceptables para todos los parámetros del sistema.  
738 Estas tolerancias deben estar especificadas en los requerimientos de usuario antes de la instalación  
739 del sistema.

740

741 **9.2.3.** Todos los parámetros medidos deben estar en el rango de tolerancias especificadas.

742

743 **9.2.4.** Los registros de instalación del sistema deben proveer evidencia de la capacidad del sistema.

744

745 **9.2.5.** Los registros de instalación deben incluir ítems como mediciones de flujos de aire, flujo de  
746 agua, sistema de presiones, amperajes requeridos, etc. Todos estos ítems deben incluirse en el  
747 Manual de Operación y Mantenimiento (MOM).

748

749 **9.2.6.** El MOM debe contener la siguiente información:

750

a. Descripción del sistema;

751

b. instrucciones operativas;

752

c. solución de problemas;

753

d. instrucciones de mantenimiento;

754

e. listado de proveedores de servicios y equipamiento relacionados

755

f. listado de las piezas que componen el sistema;

756

g. capacidad de los equipos;

757

h. manual del proveedor;

758

i. operación del sistema de Control;

759

j. diagramas eléctricos;

760

k. diagramas o esquemas del sistema HVAC instalado;

761

l. registros de mantenimiento.

762

763 **9.2.7.** El MOM, diagramas esquemáticos, protocolos y reportes deben ser mantenidos y deben  
764 referenciarse al procedimiento de Control de Cambios para cualquier modificación o actualización  
765 futura del sistema HVAC. Cualquier cambio del sistema debe evaluarse realizando un análisis de  
766 riesgo.

767

768 **9.2.8.** Se debe entrenar al personal después de la instalación del sistema incluyendo como llevar a  
769 cabo la operación y el mantenimiento.

770

771 **9.3. Calificación**

772

773 **9.3.1.** Se debe calificar el sistema HVAC usando un análisis de riesgo. Los conceptos básicos de la  
774 calificación deben estar incluidos en un protocolo de calificación que incluya todas las unidades  
775 manejadoras de aire que conforman un determinado sistema de tratamiento para cada línea de  
776 manufactura.

777

778 **9.3.2.** La calificación del sistema HVAC debe estar incluida en el Plan Maestro de Validación  
779 (PMV).

780

781 **9.3.3.** El PMV debe definir la naturaleza y extensión de la calificación y hacer referencia a los  
782 protocolos a ser utilizados incluyendo controles y desafíos, cambios y recalificación.

783

784 **9.3.4.** Las etapas de la calificación incluyen calificación de diseño (DQ), instalación (IQ) operación  
785 (OQ) y funcionamiento (PQ). También puede incluir registro de FAT (controles realizados en el  
786 proveedor del sistema) y SAT (controles realizados en el sitio)

787

788 **9.3.5.** Los parámetros críticos y no críticos del sistema HVAC, subsistemas y todos sus  
789 componentes deben estar determinados por medio de un análisis de riesgo.

790

791 **9.3.6.** Cualquier parámetro que pueda afectar la calidad de los productos medicinales debe ser  
792 considerado como parámetro crítico.

793

794 **9.3.7.** Todos los parámetros críticos deben estar incluidos en el proceso de calificación. Los  
795 sistemas y componentes no críticos deben estar sujetos a una verificación y no necesariamente  
796 requieren una calificación completa.

797 *(Un enfoque real debe diferenciar entre parámetros críticos y no críticos de los sistemas y sus*  
798 *componentes para evitar realizar un proceso de calificación y validación innecesariamente*  
799 *complejo. Por ejemplo:*

800 • *La humedad en un área donde el producto está expuesto debe ser considerada como*  
801 *parámetro crítico cuando el producto a ser manufacturado es sensible a la humedad. Los sensores*  
802 *y el sistema de monitoreo de la humedad por lo tanto deben estar calibrados y calificados. Los*  
803 *componentes del sistema HVAC tales como sistema de transferencia de calor, desecadores*  
804 *químicos o humidificadores, no requieren OQ, solo mantenimiento programado.*

805 • *Si la clasificación de un área es un parámetro crítico, las renovaciones horarias y la*  
806 *eficiencia de los filtros de aire (HEPA) deben ser considerados parámetros críticos por lo que*  
807 *requieren calificación. Los componentes como ventiladores que generan el flujo de aire, y los*  
808 *filtros primarios y secundarios son considerados componentes no críticos por lo que no requieren*  
809 *OQ, solo mantenimiento y recambios programados.)*

810

811 **9.3.8.** El procedimiento de Control de Cambios debe aplicarse cuando se programan cambios en el  
812 sistema HVAC, sus componentes y controles que pueden afectar a los parámetros críticos.

813

814 **9.3.9.** La condición de diseño, rangos operacionales normales y límites de alerta y acción deben  
815 estar definidos y coincidir con la realidad de las áreas de manufactura y del sistema HVAC. Los  
816 límites de alerta deben estar basados en la capacidad del sistema.

817

818 **9.3.10.** Todos los parámetros deben estar dentro del rango establecido en DQ durante el proceso de  
819 OQ. Las condiciones durante un proceso normal de elaboración pueden estar fuera del rango (límite  
820 de alerta o acción) pero los parámetros deben permanecer en el rango operacional. Ver **Figura 1**

821

822 **9.3.11.** Los resultados fuera de especificación (OOS) (desviaciones del límite de alerta o acción)  
823 deben registrarse y formar parte de la documentación de lote y su impacto debe ser investigado.  
824 Tales incidentes deben ser manejados de acuerdo al procedimiento de desvíos.

825

826 **9.3.12.** Las acciones a llevarse a cabo en caso que se alcancen los límites de alerta o acción deben  
827 estar incluidas en el SOP correspondiente.

828

829 **9.3.13.** Los rangos operacionales y sus límites de alerta y acción deben ser establecidos  
830 considerando si los parámetros están relacionados entre sí. Por ejemplo un rango estrecho de  
831 humedad relativa no es aceptable si el rango de temperaturas es amplio, ya que cambios en la  
832 temperatura automáticamente varían la humedad relativa.

833

834 **9.3.14.** Algunos de los parámetros críticos de un sistema HVAC que deben ser calificados se  
835 encuentran en el siguiente listado, siempre aplicados a un área determinada:

836

a. Temperatura;

837

b. humedad relativa;

838

c. caudal de aire inyectado en cada difusor;

839

d. caudal de aire de retorno o de extracción;

840

e. renovaciones de aire;

841

f. presión del área (presión diferencial);

842

g. sentido de Flujo de aire;

843

h. velocidad del flujo unidireccional;

844

i. sistema de contención para velocidades;

845

j. test de Penetración y hermeticidad en filtros HEPA;

846

k. recuento de partículas;

847

l. tiempo de recuperación;

848

m. test de pérdida de ductos;

849

n. materiales de construcción;

850

o. recuentos microbiológicos de aire y superficies;

851

p. sistema de eliminación del polvo;

852

q. sistema de alerta y alarma, de corresponder.

853

854 **9.3.15.** El tiempo máximo entre los controles realizados y la recalificación debe estar definido. El  
855 tipo de instalaciones y el nivel de protección de los productos manufacturados deben ser  
856 determinantes para fijar dicho tiempo.

857

858 **9.3.16.** El tiempo máximo para realizar una recalificación completa para productos no estériles es  
859 de 12 meses. En caso de depósitos para demostrar que la temperatura de almacenamiento es  
860 uniforme de acuerdo a las tolerancias especificadas (mapeo térmico) el tiempo máximo no debe  
861 superar los 36 meses. Estos plazos deben estar fijados por el titular de la autorización de  
862 fabricación.

863

864 **9.3.17.** Cualquier cambio en el sistema HVAC debe ser manejado de acuerdo al procedimiento de  
865 Control de Cambios y la recalificación debe ser considerada. Un análisis de riesgo debe  
866 fundamentar si los cambios afectan el funcionamiento (PQ) del sistema. Se debe justificar  
867 racionalmente si la recalificación no se lleva a cabo.

868

869 **9.3.18.** En caso de considerar reducir el gasto energético, como por ejemplo reducción del flujo de  
870 aire durante las horas en las cuales las áreas no están operativas, deben existir procedimientos, los

871 cuales deben incluir precauciones a tomar para asegurar que el sistema mantiene las condiciones  
872 ambientales dentro de los rangos operativos prefijados.

873

874 **9.3.18.1.** Las precauciones adoptadas deben estar fundamentadas con un análisis de riesgo para  
875 asegurar que no existe un impacto negativo en la clasificación de las áreas ni en la calidad de los  
876 productos. Se deben realizar controles durante la calificación para asegurar que no se produce un  
877 flujo reverso, pérdida de cascada de presión, excursiones de temperatura, humedad, etc.

878

879 **9.3.19.** Se deben incluir otros documentos adicionales a los correspondientes a la calificación  
880 como esquemas o diagramas de: flujo de aire, cascada de presión, zonificación, ubicación de las  
881 rejillas de inyección /retorno/ extracción, identificación de áreas según clasificación, flujo de  
882 materiales, de personal y rutas de desechos productivos, etc. Todos ellos deben coincidir con el  
883 diseño de áreas aprobado y deben estar sujetos a revisión frente a cambios.

884

## 885 **10. Mantenimiento**

886

887 **10.1.** Los registros de mantenimiento, los procedimientos relacionados y el manual MOM deben  
888 asegurar que la empresa tiene control sobre el sistema de HVAC. Deben estar disponibles los  
889 procedimientos, programas y registros de mantenimiento preventivo los que deben detallar todos los  
890 componentes y sistemas HVAC. El tiempo de mantenimiento de los registros debe definirse  
891 considerando que los mismos serán requeridos ante cualquier defecto de calidad de los productos  
892 manufacturados.

893

894 **10.2.** El personal de mantenimiento debe recibir la capacitación relacionada y los registros deben  
895 ser mantenidos.

896

897 **10.3.** Los filtros HEPA's deben ser cambiados por un especialista o persona cualificada y luego de  
898 instalados se debe realizar un control de hermeticidad.

899

900 **10.4.** Cualquier actividad de mantenimiento debe ser analizada para determinar su impacto en la  
901 calidad de los productos y la posible contaminación.

902

903 **10.5.** Las actividades de mantenimiento deben estar normalmente programadas para su realización  
904 fuera del horario de producción y cualquier paralización del sistema debe ser registrada y evaluada  
905 para determinar la necesidad de una recalificación del área como resultado de la interrupción del  
906 servicio.

907

## 908 **11. Procedimiento de controles para la calificación**

909

910 **11.1.** Se deben seguir los requerimientos de ISO 14644 -3 aunque para recuentos de partículas se  
911 debe considerar:

912

913 **11.1.1.** El certificado debe describir bajo qué condiciones se realizaron los ensayos en reposo o en  
914 operación. La condición de operación debe estar claramente definida para cada área incluyendo  
915 número de personas presentes, ubicaciones del personal, condiciones de operación de los equipos.

916

917 **11.1.2.** El número de puntos de muestreo debe estar basado en la superficie del área según Tabla A1  
918 en ISO 14644-1: 2015. La ubicación de los puntos de muestreo debe ser establecida para que sea  
919 representativa teniendo en cuenta el grado de limpieza del área a clasificar, la posición de los  
920 equipos y del personal (de corresponder) y el sistema de flujo de aire.

921

922 **11.1.3.** Además de determinar el número de puntos de muestreo basados en la superficie del área  
923 limpia, un análisis de riesgo debería determinar si son requeridos más sitios de muestreo teniendo  
924 en cuenta el diseño del área (flujos de aire, ubicación de rejillas de inyección, retorno o extracción,  
925 puntos muertos, ubicación de equipos, etc.)  
926

927 **11.1.4.** El esquema o diagrama del área con la ubicación de los puntos de muestreo debe incluirse  
928 en la documentación de calificación así como la ubicación del personal presente y este esquema  
929 debe ser respetado en las futuras calificaciones con el propósito de comparar resultados y evaluar  
930 funcionamiento del sistema HVAC a través del tiempo.  
931

## 932 **12. GLOSARIO**

933 Las definiciones recogidas a continuación se aplican a las palabras según se utilizan en este Anexo,  
934 pero pueden tener sentidos diferentes en otros contextos.  
935

936 **Aire extraído:** Aire eliminado de un espacio ya sea por retorno de aire o extracción. Retorno de  
937 aire implica que retorna a la unidad manejadora de aire (UMA) y extracción implica que se ventea a  
938 la atmósfera.  
939

940 **Área controlada - clasificada:** una zona o área con parámetros ambientales específicos,  
941 condiciones y procedimientos definidos, controlada y monitoreada para prevenir la degradación o  
942 la contaminación cruzada de los productos.  
943

944 **Área controlada - no clasificada:** una zona o área con algunas condiciones ambientales  
945 controladas (por ejemplo temperatura) pero que no posee requerimiento de clasificación de  
946 limpieza.  
947

948 **Área limpia:** un área o zona con un definido nivel de control ambiental para partículas no viables y  
949 viables, construida y usada de manera tal que se asegure la reducción de introducción, generación y  
950 retención de contaminantes en la misma.  
951

952 **As built:** Condición donde la instalación está completa con todos los servicios conectados y  
953 funcionando pero sin equipos, materiales y personal presentes.  
954

955 **Atributo de calidad crítico:** una propiedad o característica física, química, biológica o  
956 microbiológica que debe cumplir con un apropiado límite o rango o distribución para asegurar la  
957 calidad deseada del producto.  
958

959 **Cabinas de protección:** una campana o cámara con filtros HEPA típicamente usada con  
960 propósitos de muestreo o pesada en orden de proveer contención y protección a los operarios.  
961

962 **Calificación:** Acción documentada por la que se comprueba que un área, sistema o equipo funciona  
963 correctamente y produce realmente los resultados previstos. El término calificación se amplía a  
964 veces para incluir el concepto de validación.  
965

966 **Calificación de diseño:** documento para controlar que la documentación de planificación y las  
967 especificaciones técnicas de diseño cumplen con los procesos, actividades de manufactura, buenas  
968 prácticas de manufactura y requerimientos regulatorios.  
969

970 **Calificación de instalación:** es una verificación documentada que las áreas, sistemas, servicios y  
971 equipos han sido diseñados e instalados cumpliendo con las especificaciones aprobadas.  
972



- 973 **Calificación de operación:** evidencia documentada de la verificación de que un equipo opera  
 974 cumpliendo las especificaciones de diseño en un rango de operación normal y funciona dentro del  
 975 rango de operación esperado.  
 976
- 977 **Calificación de funcionamiento:** evidencia documentada de la verificación que un proceso y /o de  
 978 procesos relacionados a un sistema funciona dentro del rango operativo esperado.  
 979
- 980 **Cambios o renovaciones de aire /hora:** el volumen de aire inyectado en un área en m<sup>3</sup>/hr, dividido  
 981 por el volumen del área en m<sup>3</sup>.  
 982
- 983 **Clase de área o grado de área:** área con un requerimiento de limpieza específico determinado por  
 984 la cantidad de partículas viables y no viables presentes.  
 985
- 986 **Condición de diseño:** una condición relacionada a un rango específico o exactitud de una variable  
 987 controlada usada por el diseñador como una base para determinar los requerimientos de  
 988 funcionamiento de un sistema de ingeniería.  
 989
- 990 **Contaminación:** una introducción indeseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica  
 991 o de sustancias extrañas en o dentro de un material de partida o intermedio durante la producción,  
 992 muestreo, acondicionamiento o reacondicionamiento, almacenamiento o transporte.  
 993
- 994 **Contaminación cruzada:** Contaminación de un material de partida, producto intermedio, granel o  
 995 terminado con otro material de partida o producto durante el proceso de fabricación.  
 996
- 997 **Contención:** un proceso o sistema para contener el producto, polvo o contaminantes en una  
 998 determinada zona o área previniendo su escape a otra zona o área.  
 999
- 1000 **Control de Cambios:** Un sistema formal por medio del cual un grupo de profesionales calificados  
 1001 y representativos de una empresa revisan los cambios actuales o propuestos que pueden afectar un  
 1002 estado validado. El objetivo es determinar la necesidad de tomar acciones para asegurar que el  
 1003 sistema mantiene su estado validado.  
 1004
- 1005 **Esclusa:** un espacio delimitado con dos o más puertas, el cual se ubica entre dos o más áreas con  
 1006 diferentes clases o grados de limpieza con el propósito de controlar el flujo de aire, entre las áreas,  
 1007 cuando es necesario ingresar o egresar de las mismas. Una esclusa puede estar diseñada para  
 1008 personas o para materiales.  
 1009
- 1010 **En reposo:** Condición donde la instalación está completa con servicios y equipos instalados pero  
 1011 sin personal presente.  
 1012
- 1013 **Filtro HEPA:** Filtros de alta eficiencia capaces de capturar al menos 99,97% de las partículas que  
 1014 pasan a través de ellos que tengan un tamaño superior a los 0.3 micrómetros  
 1015
- 1016 **Flujo turbulento:** Es un flujo no unidireccional de la distribución de aire que se introduce en un  
 1017 área controlada y que se mezcla con el aire del área por medio de inducción.  
 1018
- 1019 **Flujo unidireccional:** Es un flujo de aire direccionado sobre una sección de un área limpia con  
 1020 velocidad constante y aproximadamente en líneas de corrientes paralelas  
 1021
- 1022 **Infiltración:** es el ingreso de aire de una zona externa dentro de un área controlada.  
 1023

1024 **ISO 14644:** set de estándares para la clasificación y control de ambientes limpios desarrollado por  
1025 *International Standards Organization (ISO)* Los estándares se encuentran separados en diferentes  
1026 partes. En este anexo se incluye la última revisión (2015) para la clasificación de las áreas.

1027

1028 **Parámetro o componente crítico:** un parámetro de proceso (por ejemplo temperatura, humedad  
1029 relativa) que puede afectar la calidad del producto o un componente que puede tener un impacto  
1030 directo en la calidad del producto.

1031

1032 **Parámetro o componente no crítico** un parámetro de proceso o componente de un sistema que  
1033 durante la operación, contacto, control, alarma o falla no tendrá impacto en la calidad del producto.

1034

1035 **Parámetro crítico de proceso:** es un parámetro de proceso que tiene un impacto directo en los  
1036 atributos de calidad del producto

1037

1038 **Pasajes o pasos de materiales:** Un área con dos o más puertas para el pasaje de equipos materiales  
1039 o productos. Puede ser un paso sin tratamiento de aire (pasivo) o con tratamiento (dinámico).

1040

1041 **Plan Maestro de Validación:** Es un documento de alto nivel el cual establece el paraguas marco de  
1042 los planes de validación para todos los procesos de la empresa y que se utiliza para que el equipo  
1043 responsable pueda llevar a cabo la programación de las actividades teniendo en tiempo y forma los  
1044 recursos necesarios.

1045

1046 **Presión diferencial:** La diferencia de presión entre dos puntos como ser la presión de un espacio  
1047 definido y un punto de referencia independiente o entre dos espacios definidos.

1048

1049 **Procedimiento Operativo Estándar (POE)** *En ingles SOP (standard operating procedure).*  
1050 Documento escrito y autorizado que contiene instrucciones de las operaciones que deben realizarse,  
1051 las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa o  
1052 indirectamente con la fabricación de un medicamento (por ejemplo operación de equipos,  
1053 mantenimiento y limpieza, validación, control ambiental, muestreo e inspección). Ciertos POEs  
1054 pueden ser usados para complementar las especificaciones maestras del producto y la  
1055 documentación de producción del lote.

1056

### 1057 **Productos críticos**

1058 Producto de Alto riesgo: cualquier producto crítico que puede ocasionar un riesgo en la salud aun en  
1059 bajos niveles. Productos que son altamente susceptibles a la contaminación (microbiológica o  
1060 química) durante el proceso de manufactura, incluyendo su estabilidad. Se entenderá como  
1061 Producto crítico aquel que cumple cualquiera de los siguientes criterios:

1062

1. Estrecha ventana terapéutica

1063

2. Alta toxicidad

1064

3. Productos estériles llenado aséptico

1065

4. Productos biológicos /Biotecnológicos

1066

5. Procesos de manufactura complejos: aquellos que pequeñas desviaciones en los parámetros de control pueden resultar en un producto no uniforme o fuera de especificación Por ejemplo: mezcla o granulación de formas farmacéuticas sólidas con concentración muy baja de activo.

1067

1068 **Puesta en marcha –Commissioning:** es un proceso documentado de verificación que los equipos,  
1069 sistemas están instalados de acuerdo a las especificaciones o requerimientos, poniendo el equipo en  
1070 servicio activo y verificando su correcto funcionamiento. La puesta en marcha o *commissioning* se  
1071 lleva a cabo al final del proyecto de construcción/instalación pero antes de la calificación o  
1072 validación.  
1073  
1074

- 1075
- 1076 **Recuperación:** test realizado para determinar si la instalación es capaz de retornar a un
- 1077 especificado grado o nivel de limpieza en un tiempo finito luego de ser desafiada o expuesta a una
- 1078 fuente de aire con carga de partículas conocida.
- 1079
- 1080 **Resultado fuera de especificación (OOS- Out of specification).** En relación al sistema HVAC se
- 1081 refiere a cualquier condición ambiental fuera de los límites establecidos por ejemplo valor fuera del
- 1082 límite de alerta o de acción.
- 1083
- 1084 **Sistema cerrado:** Un sistema en el cual el producto o material no está expuesto al ambiente del
- 1085 área de manufactura.
- 1086
- 1087 **Sistema de impacto directo:** Un sistema del cual se espera tenga un impacto directo en la calidad
- 1088 de un producto. Este sistema debe estar diseñado y puesto en marcha siguiendo lineamientos de
- 1089 buenas prácticas de ingeniería y en adición estar sujeto a prácticas de calificación.
- 1090
- 1091 **Sistema de impacto indirecto:** Un sistema del cual se espera que no tenga un impacto directo en la
- 1092 calidad de un producto. Este sistema debe estar diseñado y puesto en marcha siguiendo
- 1093 lineamientos de buenas prácticas de ingeniería solamente.
- 1094
- 1095 **Unidad manejadora de aire (UMA):** un equipo integrado por uno o varios sets de filtros que
- 1096 provee aire filtrado con un movimiento requerido dentro de una instalación.
- 1097
- 1098 **Validación:** Obtención de pruebas, de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación, de que
- 1099 cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema produce en realidad el
- 1100 resultado previsto (véase también calificación).
- 1101
- 1102 **Ver Figura 1 para las siguientes definiciones:**
- 1103
- 1104 **Criterio de aceptación:** término mensurable bajo el cual el resultado de un control es considerado
- 1105 aceptable.
- 1106
- 1107 **Límite de acción:** el límite de acción es el valor máximo de un criterio de aceptación de un
- 1108 parámetro crítico. Resultados fuera de este límite requieren acciones específicas e investigación.
- 1109
- 1110 **Límite de alerta** el límite de alerta es alcanzado cuando el valor máximo del rango normal de
- 1111 operación de un parámetro crítico se ha excedido indicando que puede ser necesario tomar medidas
- 1112 para evitar que el límite de acción sea alcanzado.
- 1113
- 1114 **Rango operativo normal:** Es un rango que el usuario selecciona como valores aceptables de un
- 1115 parámetro durante la operación normal. Este rango debe estar dentro del rango de operación.
- 1116
- 1117 **Rango de operación u operativo:** Es un rango de un parámetro crítico validado que asegura que se
- 1118 cumple con los requerimientos relacionados con calidad y seguridad del producto durante la
- 1119 manufactura.
- 1120
- 1121 **Figura 1: Rangos de operación del sistema HVAC**



1122  
1123  
1124  
1125  
1126  
1127  
1128  
1129  
1130  
1131  
1132  
1133  
1134  
1135  
1136  
1137