

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

VICERRECTORÍA ACADÉMICA

ESCUELA DE FARMACIA

**CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN, OPERACIÓN Y
DESEMPEÑO DEL EQUIPO (AUTOCLAVE E INCUBADORAS)
DEL ÁREA DE LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA EN UNA
INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

**MODALIDAD DE INTERNADO EN INDUSTRIA FARMACÉUTICA PARA OPTAR POR
EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

YOHAN MARTÍN FALLAS BRENES

TUTOR: Dr. HUGO LEANDRO ALPÍZAR

SEDE ARANJUEZ, JULIO, 2019

Tabla de Contenido

RESUMEN	17
INTRODUCCIÓN	19
Planteamiento del problema.....	19
Según lo expuesto anteriormente es que surge la siguiente Pregunta del problema: ¿Cómo afecta a la Industria Farmacéutica que estos equipos no estén calificados?	20
Objetivos	21
Objetivo general	21
Objetivos específicos	21
Justificación	22
Antecedentes	24
Memoria del Laboratorio Farmacéutico Costarricense.....	24
BPM y requerimientos de trazabilidad.....	25
Regulación regional (RTCA) y de Perú	26
Regulación Nacional	28
Proyecciones	28
Limitaciones.....	29
MARCO TEÓRICO	30
Industria Farmacéutica.....	30
Ética aplicada a la Industria Farmacéutica	31
Marco deontológico global de la Industria Farmacéutica	31
Dilemas éticos	31
Principios éticos	32
Instalaciones.....	33
Áreas accesorias.....	34

Áreas de almacenamiento	34
Áreas de pesaje.....	35
Área de producción	35
Área de control de calidad.....	35
Laboratorio de microbiología.....	36
Equipos de un Laboratorio de Microbiología	37
Incubadoras (Horno Incubador)	37
Autoclave.....	38
Entes reguladores de la Industria Farmacéutica	40
Organización Mundial de la Salud (OMS).....	40
Consejo Internacional para la Armonización (ICH)	41
Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA).....	42
Ministerio de Salud (MINSA).....	42
Validación	42
Métodos de validación de documentos	43
Plan maestro de validaciones	44
Protocolos.....	44
Calificación	45
Fases de calificaciones	45
1- Calificación de Diseño (CD)	45
2- Calificación de la Instalación (CI).....	45
3- Calificación de Operación (CO).....	47
4- Calificación de desempeño (CDe).....	48
Garantía de la Calidad.....	49

Requisitos de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)	50
Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)	50
Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).....	51
Pruebas específicas para cada equipo	53
Autoclave	53
Parámetros a medir para la Calificación de Operación-Desempeño	53
Incubadora.....	55
Parámetros a medir para la Calificación de Operación-Desempeño	55
Equipo y Requisitos de instrumentos de Calificación	55
Calibración	55
Equipos usados para la calificación de los equipos	56
MARCO METODOLÓGICO	58
Enfoque de la investigación.....	58
Diseño metodológico	58
Investigación transeccional o transversal.....	58
Operacionalización de Variables	59
Criterios de inclusión y exclusión.....	61
Cronograma de los ejercicios a realizar en la industria	62
Plan de trabajo	65
Pruebas de Calificación de Instalación del Autoclave PAUT-03	70
Prueba 1. Inspección general del equipo.....	70
Prueba 2. Revisión de la inclusión del Equipo en el Sistema de Mantenimiento	71
Prueba 3. Verificación de lista de repuestos y accesorios.....	71
Prueba 4. Instalación eléctrica del Equipo	72

Prueba 5. Instalación del Equipo.....	72
Pruebas de Calificación de Operación-Desempeño del Autoclave PAUT-03.....	73
Prueba 1. Exactitud de tiempo	73
Prueba 2. Desempeño térmico.....	74
Prueba 3. Desafío de esterilización	75
Prerrequisitos para la Calificación de Instalación y Operación-Desempeño de los Hornos Incubadores (PHOR-01, PHOR-02, PHOR-07, PHOR-15).....	76
Documentación de los Procedimientos	76
Instrumentos de Medición.....	76
Pruebas de Calificación de Instalación de los Hornos Incubadores (PHOR-01, PHOR-02, PHOR-07, PHOR-15).....	77
Prueba 1. Inspección general del equipo.....	77
Prueba 2. Revisión de la instalación eléctrica.....	77
Prueba 3. Revisión de la inclusión del Equipo en el Sistema de Mantenimiento	78
Prueba 4. Lista de Repuestos y Accesorios.....	78
Pruebas de Operación-Desempeño para los Hornos Incubadores (PHOR-01, PHOR-02, PHOR-07).....	79
Requisito	79
Instrumentos de medición.....	79
Prueba 1. Mapeo térmico para comprobar la exactitud de la temperatura.....	80
Pruebas de Operación-Desempeño para el Horno Incubador (PHOR-15)	81
Requisito	81
Instrumentos de medición.....	81
Prueba 1. Mapeo térmico para comprobar la exactitud de la temperatura.....	82
ANÁLISIS DE RESULTADOS	84
Resultados de las pruebas de calificación de Instalación del Autoclave PAUT-03	86

Resultados de las pruebas de Calificación de Operación-Desempeño del Autoclave PAUT-03	88
Prueba 1. Prueba de exactitud del tiempo	88
Prueba 2. Prueba de Desempeño térmico.....	89
Prueba 3. Prueba de Desafío de esterilización	90
Resultados de las pruebas de calificación de Instalación de la Incubadora PHOR-01 ...	91
Resultados de la prueba de Calificación de Operación-Desempeño del Horno Incubador PHOR-01	92
Verificación de calibración de los monitores de temperatura.....	93
Prueba 1. Prueba de Mapeo de temperatura del Horno Incubador PHOR-01	94
En esta tabla se muestra un resumen de los criterios de aceptación y los resultados de los 3 mapeos de temperatura aplicados al Horno Incubador PHOR-01.	94
Gráficos de control de la prueba del mapeo de temperatura del equipo PHOR-01	95
Resultados de las pruebas de calificación de Instalación de la Incubadora PHOR-02.	106
Resultados de la prueba de Calificación de Operación-Desempeño del Horno Incubador PHOR-02	108
Verificación de calibración de los monitores de temperatura.....	108
Prueba 1. Prueba de Mapeo de temperatura del Horno Incubador PHOR-02	109
Gráficos de control de la prueba del mapeo de temperatura del equipo PHOR-02.....	110
Resultados de las pruebas de calificación de Instalación de la Incubadora PHOR-07.	122
Resultados de la prueba de Calificación de Operación-Desempeño del Horno Incubador PHOR-07	123
Verificación de calibración de los monitores de temperatura.....	123
Prueba 1. Prueba de Mapeo de temperatura del Horno Incubador PHOR-07	125
Gráficos de control para la prueba de mapeo de temperatura del equipo PHOR-07....	126
Resultados de las pruebas de calificación de Instalación de la Incubadora PHOR-15.	137

Resultados de la prueba de Calificación de Operación-Desempeño del Horno Incubador PHOR-15	140
Verificación de calibración de los monitores de temperatura	140
Prueba 1. Prueba de Mapeo de temperatura del Horno Incubador PHOR-15	141
Gráficos de control para la prueba de mapeo de temperatura del equipo PHOR-15....	142
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	151
REFERENCIAS	154
ANEXOS	157
Anexo 1. Frascos con ampollas antes y después del autoclavado de la prueba de desafío de esterilidad aplicada al autoclave	157
Anexo 2. Ampollas de <i>Geobacillus stearothermophilus</i> Sterikon® plus utilizadas en la prueba de desafío de esterilidad.....	159
Anexo 3. Frascos con ampollas Bioindicadoras después de la incubación	161
Anexo 4. Prueba para control positivo de las ampollas de <i>Geobacillus stearothermophilus</i>	162
Anexo 5. Certificado de calibración de los Termohigrómetros utilizados en la prueba de los mapeos de temperatura de los hornos incubadores.....	163
Anexo 6. Certificado de calibración del cronómetro utilizado en la prueba de exactitud de tiempo aplicada al autoclave.....	166
Anexo 7. Certificado de análisis de las ampollas de <i>Geobacillus stearothermophilus</i> utilizadas para la prueba de desafío de esterilidad aplicada al autoclave	169
Anexo 8. Certificado de calibración del Multímetro utilizado en la prueba de Verificación de Voltaje a los equipos calificados	170
Anexo 9. Machote del protocolo de calificación de Instalación y Operación-Desempeño del autoclave.	173
Anexo 10. Machote del protocolo de calificación de Instalación y Operación-Desempeño del Horno incubador.	198

Índice de Tablas

Tabla 1. Tiempo de ejecución, aplicabilidad y actividades para cada fase de la calificación de equipos analíticos.	49
Tabla 2. Tabla de operacionalización de variables.....	59
Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión	61
Tabla 4. Especificaciones de la prueba 1 de Calificación de Instalación del autoclave.....	70
Tabla 5. Especificaciones de la prueba 2 de Calificación de Instalación del autoclave.....	71
Tabla 6. Especificaciones de la prueba 3 de Calificación de Instalación del autoclave.....	71
Tabla 7. Especificaciones de la prueba 4 de Calificación de Instalación del autoclave.....	72
Tabla 8. Especificaciones de la prueba 5 de Calificación de Instalación del autoclave.....	72
Tabla 9. Especificaciones de la prueba 1 de Calificación de Operación-Desempeño del autoclave.....	73
Tabla 10. Especificaciones de la prueba 2 de Calificación de Operación-Desempeño del autoclave.....	74
Tabla 11. Especificaciones de la prueba 3 de Calificación de Operación-Desempeño del autoclave.....	75
Tabla 12. Especificaciones de los prerrequisitos 1 para la Calificación de Instalación, Operación-Desempeño de los Hornos Incubadores.	76
Tabla 13. Especificaciones de los prerrequisitos 2 para la Calificación de Instalación, Operación-Desempeño de los Hornos Incubadores.	76
Tabla 14. Especificaciones de la prueba 1 para la Calificación de Instalación de los Hornos Incubadores.	77
Tabla 15. Especificaciones de la prueba 2 para la Calificación de Instalación de los Hornos Incubadores.	77
Tabla 16. Especificaciones de la prueba 3 para la Calificación de Instalación de los Hornos Incubadores.	78
Tabla 17. Especificaciones de la prueba 4 para la Calificación de Instalación de los Hornos Incubadores.	78
Tabla 18. Especificaciones de los requisitos 1 para la Calificación de Operación-Desempeño de los Hornos Incubadores.	79

Tabla 19. Especificaciones de la prueba 1 para la Calificación de Operación-Desempeño de los Hornos Incubadores.	80
Tabla 20. Especificaciones de los requisitos 1 para la Calificación de Operación-Desempeño del Horno Incubador (PHOR-15).	81
Tabla 21. Especificaciones de la prueba 1 para la Calificación de Operación-Desempeño del Horno Incubador (PHOR-15).	82
Tabla 22. Resumen de las pruebas incluidas en los protocolos.	84
Tabla 23. Resumen de las pruebas de calificación de Instalación del Autoclave PAUT-03	86
Tabla 24. Resultados Obtenidos en la prueba Exactitud del tiempo del ciclo	88
Tabla 25. Resultados de las pruebas de Desempeño térmico	89
Tabla 26. Resultados de las pruebas de Desafío de esterilización	90
Tabla 27. Resumen de las pruebas de calificación de Instalación del Incubador PHOR-01	91
Tabla 28. Revisión de los requisitos de Calibración de los Monitores de temperatura.....	93
Tabla 29. Resultados Obtenidos en las pruebas de mapeo de temperatura incubador PHOR-01	94
Tabla 30. Resumen de las pruebas de calificación de Instalación del Incubador PHOR-02	106
Tabla 31. Revisión de los requisitos de Calibración de los Monitores de temperatura....	108
Tabla 32. Resultados Obtenidos en las pruebas de mapeo de temperatura incubador PHOR-02.....	109
Tabla 33. Resumen de las pruebas de calificación de Instalación del Incubador PHOR-07	122
Tabla 34. Revisión de los requisitos de Calibración de los Monitores de temperatura....	124
Tabla 35. Resultados Obtenidos en las pruebas de mapeo de temperatura incubador PHOR-07	125
Tabla 36. Resumen de las pruebas de calificación de Instalación del Incubador PHOR-15	138
Tabla 37. Revisión de los requisitos de Calibración de los Monitores de temperatura....	140

Tabla 38. Resultados Obtenidos en las pruebas de mapeo de temperatura incubador PHOR- 15.....	141
--------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Índice de Figuras

Figura 1. Autoclave Horizontal HY-230S y autoclave vertical (Recuperado de TP-Laboratorio Químico © 2019).....	39
Figura 2. Elementos clave que debe contener el Plan Maestro de Validación.....	44
Figura 3. Aspectos que cubren las Buenas Prácticas de Laboratorio.....	52
Figura 4. Ejemplos de Calificaciones y monitoreo de equipos del laboratorio de microbiología de una Industria Farmacéutica.....	53
Figura 5. Gráfica de control de temperaturas de la posición 1 (Bandeja superior) del PHOR-01.....	95
Figura 6. Gráfica de control de temperaturas de la posición 2 (Bandeja superior) del PHOR-01.....	96
Figura 7. Gráfica de control de temperaturas de la posición 3 (Bandeja superior) del PHOR-01.....	97
Figura 8. Gráfica de control de temperaturas de la posición 4 (Bandeja superior) del PHOR-01.....	98
Figura 9. Gráfica de control de temperaturas de la posición 5 (Bandeja superior) del PHOR-01.....	99
Figura 10. Gráfica de control de temperaturas de la posición 6 (Bandeja inferior) del PHOR-01.....	100
Figura 11. Gráfica de control de temperaturas de la posición 7 (Bandeja inferior) del PHOR-01.....	101
Figura 12. Gráfica de control de temperaturas de la posición 8 (Bandeja inferior) del PHOR-01.....	102
Figura 13. Gráfica de control de temperaturas de la posición 9 (Bandeja inferior) del PHOR-01.....	103
Figura 14. Gráfica de control de temperaturas de la posición 10 (Bandeja inferior) del PHOR-01.....	104
Figura 15. Gráfica y datos para determinar el intervalo de confianza del Horno Incubador PHOR-01.....	105
Figura 16. Gráfica de control de temperaturas de la posición 1 (Bandeja superior) del PHOR-02.....	110

Figura 17. Gráfica de control de temperaturas de la posición 2 (Bandeja superior) del PHOR-02.....	111
Figura 18. Gráfica de control de temperaturas de la posición 3 (Bandeja superior) del PHOR-02.....	112
Figura 19. Gráfica de control de temperaturas de la posición 4 (Bandeja superior) del PHOR-02.....	113
Figura 20. Gráfica de control de temperaturas de la posición 5 (Bandeja superior) del PHOR-02.....	114
Figura 21. Gráfica de control de temperaturas de la posición 6 (Bandeja inferior) del PHOR-02.....	115
Figura 22. Gráfica de control de temperaturas de la posición 7 (Bandeja inferior) del PHOR-02.....	116
Figura 23. Gráfica de control de temperaturas de la posición 8 (Bandeja inferior) del PHOR-02.....	117
Figura 24. Gráfica de control de temperaturas de la posición 9 (Bandeja inferior) del PHOR-02.....	118
Figura 25. Gráfica de control de temperaturas de la posición 10 (Bandeja inferior) del PHOR-02.....	119
Figura 26. Gráfica y datos para determinar el intervalo de confianza del Horno Incubador PHOR-02.....	121
Figura 27. Gráfica de control de temperaturas de la posición 1 (Bandeja superior) del PHOR-07.....	126
Figura 28. Gráfica de control de temperaturas de la posición 2 (Bandeja superior) del PHOR-07.....	127
Figura 29. Gráfica de control de temperaturas de la posición 3 (Bandeja superior) del PHOR-07.....	128
Figura 30. Gráfica de control de temperaturas de la posición 4 (Bandeja superior) del PHOR-07.....	129
Figura 31. Gráfica de control de temperaturas de la posición 5 (Bandeja superior) del PHOR-07.....	130

Figura 32. Gráfica de control de temperaturas de la posición 6 (Bandeja inferior) del PHOR-07.....	131
Figura 33. Gráfica de control de temperaturas de la posición 7 (Bandeja inferior) del PHOR-07.....	132
Figura 34. Gráfica de control de temperaturas de la posición 8 (Bandeja inferior) del PHOR-07.....	133
Figura 35. Gráfica de control de temperaturas de la posición 9 (Bandeja inferior) del PHOR-07.....	134
Figura 36. Gráfica de control de temperaturas de la posición 10 (Bandeja inferior) del PHOR-07.....	135
Figura 37. Gráfica y datos para determinar el intervalo de confianza del Horno Incubador PHOR-07.....	137
Figura 38. Gráfica de control de temperaturas de la posición 1 (Bandeja superior) del PHOR-15.....	142
Figura 39. Gráfica de control de temperaturas de la posición 2 (Bandeja superior) del PHOR-15.....	143
Figura 40. Gráfica de control de temperaturas de la posición 3 (Bandeja intermedia) del PHOR-15.....	144
Figura 41. Gráfica de control de temperaturas de la posición 4 (Bandeja intermedia) del PHOR-15.....	145
Figura 42. Gráfica de control de temperaturas de la posición 5 (suelo) del PHOR-15...	146
Figura 43. Gráfica de control de temperaturas de la posición 6 (suelo) del PHOR-15...	147
Figura 44. Gráfica y datos para determinar el intervalo de confianza del Horno Incubador PHOR-15.....	149
Figura 45. Imágenes de la prueba de calificación de Operación-Desempeño.....	157
Figura 46. Ampollas Bioindicadoras de <i>Geobacillus stearothermophilus</i> Sterikon® plus.....	159
Figura 47. Imagen de las ampollas después del proceso de incubación.....	161
Figura 48. Imagen de la prueba de control positivo de las ampollas Bioindicadoras.	162

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera agradecerle a Dios porque me ha dado vida, salud, y me ha llenado de fortaleza, paciencia, tolerancia, fe y muchas otras cosas, las cuales han sido claves para que el día de hoy pueda encontrarme a solo un paso de esta gran meta y bendición.

También quiero agradecerle, de todo corazón, a mi familia, por todo el apoyo que me ha brindado a lo largo de este recorrido y de la vida; a mi mamá Yorlene Brenes Porras y a mi papá Danny Ordoñez Quesada, por siempre estar ahí para mí, y ser parte de esos pilares que me hacen esforzarme día con día a ser mejor persona, por darme la oportunidad de poder estudiar lo que quería, y por estar ahí para mí siempre.

Quiero agradecerles también a mis compañeros de internado, Carolina Meneses y Óscar Mario Madrigal, por ser un apoyo durante todo este tiempo, por ayudarme cuando tenía dudas, por estar ahí en esos momentos, donde todos estábamos luchando por nuestros sueños y metas, y especialmente por esas conversaciones, risas y momentos que pasamos juntos.

Igualmente, quiero agradecerles a todos mis compañeros y compañeras, quienes estuvieron junto a mí, luchando por esta gran meta durante todos estos años, porque hicieron que esas travesías de estudio fueran más llevaderas y menos largas, por esos momentos y risas que jamás podría olvidar, por los dichos y chistes que no faltaban nunca, por las fiestas y viajes que hicimos, “porque uno sabe con quién viajar y con quién no”, porque hicieron que todo este tiempo fuera mejor y se convirtieron en esas amistades que duraran toda la vida. También, deseo agradecerles a los papás de nuestro compañero Adrián Guzmán, por siempre apoyarnos y darnos una mano o palabras de apoyo durante esas noches de estudio, y por ser tan alcahuetas con todos nosotros.

A Sara Reyes, Esteban Mejías, Daniela Barrantes y Grettel Chacón, por guiarme durante todo el proceso del internado, por apoyarme en todo lo que necesitaba y por ser excelentes personas, quienes hicieron de todo este proceso una de las mejores experiencias en mi vida.

Le agradezco también al profesor, Dr. Hugo Leandro Alpizar, por ser tan paciente conmigo y mis compañeros de internado, por sacar tiempo para apoyarnos y guiarnos durante todo este proceso, para ayudarnos a culminar una de nuestras metas en la vida, y por permitirnos tener esta gran experiencia que fue el internado.

Por último, al Laboratorio Farmacéutico Costarricense, que nos abrió las puertas a mis compañeros y a mí, y nos dio la oportunidad de tener esta gran experiencia tan enriquecedora para nuestras vidas; también, por brindarnos todo el apoyo necesario para poder culminar nuestros proyectos.

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada primeramente a Dios y mi familia, en especial a mis papás, por todo el apoyo, y a mi hermana Fabiola y mi primo Owen, para que tengan presente que, aunque el camino sea duro, recuerden siempre que los sueños se cumplen y las metas se alcanzan con mucha perseverancia, esfuerzo y ayuda de Dios.

¡Los amo, y gracias por ser mis pilares de vida!

RESUMEN

La presente investigación lleva como título: “Calificación de instalación, operación y desempeño del equipo (autoclave e incubadoras) del área de laboratorio de microbiología en una industria farmacéutica”. Tiene, como objetivo general, Implementar un protocolo para la calificación de los equipos (autoclave e incubadoras) tanto en instalación, operación, como desempeño, del laboratorio de microbiología en una industria farmacéutica costarricense.

Este trabajo de investigación se basa en la calificación de equipos, la cual, según el Ministerio de Salud de Perú (MINSA) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), 2017, en el documento Validación de procesos en la industria farmacéutica, se define como: “Acción de demostrar que cualquier instalación, sistema y equipo, trabaja correctamente y conduce a la obtención de resultados esperados”.

El enfoque de este trabajo final de graduación es cuali-cuantitativo o mixto, ya que se realizan pruebas que ayudan a determinar si los equipos, a calificar dentro del Laboratorio Farmacéutico Costarricense, se encuentran trabajando dentro de los rangos establecidos, y se desarrollan protocolos, los cuales guían el paso a paso de las pruebas para una correcta calificación. Pero, además, el trabajo está sustentado por bases teóricas, que incluyen reglamentos y guías, tanto nacionales como internacionales, acerca de regulaciones o criterios a evaluar en las calificaciones de los equipos.

Las pruebas realizadas, a cada uno de los equipos, permiten verificar si estos están trabajando adecuadamente y dentro de los rangos establecidos por la industria, o por norma oficial, como en el caso del autoclave, que tiene parámetros establecidos universalmente; también la elaboración de los protocolos de calificación de instalación y operación-desempeño de cada equipo permite guiar al personal a cargo, para que las pruebas realizadas sean aplicadas correctamente y, de igual manera, le permite a la industria tener registro de los documentos y resultados de las pruebas.

A manera de resumen, se puede concluir que todos los equipos están funcionando dentro de los parámetros establecidos en el protocolo elaborado, y según las guías de los entes reguladores, y como principal recomendación se establece el aplicar la prueba de desafío de esterilización al autoclave por lo menos dos veces al año, y la prueba de mapeo de temperatura a cada horno incubador por lo menos una vez cada 6 meses, para así asegurarse de que estos equipos siguen trabajando adecuadamente, o si necesitan una calibración anticipada.

ABSTRACT

The present investigation has the title: "Qualification of installation, operation, and performance of the equipment (autoclave and incubators) of the microbiology laboratory area in a pharmaceutical industry". And its general objective is to implement a protocol for the establishment of a method for qualifying equipment in the installation, operation and performance of the microbiology laboratory in a Costa Rican pharmaceutical industry.

This research work is based on the equipment qualification which according to the Ministry of Health of Peru (MINSA) and the General Directorate of Medicines, Supplies and Drugs (DIGEMID), 2017, in the process validation document in the pharmaceutical industry it defines as: "Action to demonstrate that any installation, system and equipment, works correctly and leads to obtaining expected results".

The focus of this final graduation work is quali-quantitative or mixed since tests are carried out to help determine if the equipment to qualify within the Costa Rican Pharmaceutical Laboratory is working within the established ranges and protocols are developed which guide the passage to step of the tests for a correct qualification. But in addition, the work is supported by theoretical bases that include regulations and guides both national and international about regulations or criteria to be evaluated in the qualifications of the teams.

The tests carried out on each of the equipment allow verifying if these are working properly and within the ranges established by the industry or by an official standard, such as in the case of the autoclave that has universally established parameters, as well as the preparation of qualification protocols. installation and operation-performance of each equipment allows guiding the personnel in charge so that the tests performed are correctly applied and in the same way allows the industry to have record of the documents and results of the tests.

As a summary it can be concluded that all the equipment is working within the parameters established in the protocol developed and in the guides of the regulatory bodies and as a main recommendation it is established to apply the challenge test of sterilization to the autoclave at least two times a year and the temperature mapping test to each incubator at least once every 6 months to ensure that these devices continue to work properly or if they need calibration in advance.

INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Las industrias farmacéuticas necesitan tener los equipos calificados para cumplir con especificaciones de acuerdo con lo estipulado en las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), y en las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), así como para asegurar que los equipos funcionan y trabajan dentro del rango de trabajo establecido influyendo así en los resultados de los productos. Pero por diversas causas muchas veces estos equipos no tienen o no están calificados; esto puede suceder por limitaciones en recursos económicos y de personal calificado para esta labor; también puede deberse a la ausencia de un diseño de protocolo documental para calificaciones, atrasos por remodelaciones del laboratorio de microbiología, para poder cumplir con las especificaciones de área, por ajustes de mantenimiento de los equipos en mal estado, para asegurarse de que trabajen dentro del rango de operación.

Algunos de estos problemas se pueden deber a falta de planificación, ya que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2010), en el artículo sobre buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos, menciona que se debe prestar especial atención para asegurar el funcionamiento correcto y eficiente del laboratorio, debido a la planificación y los presupuestos futuros, los cuales deben asegurar que los recursos necesarios estén disponibles (en caso de posibles problemas de suministro o daños de equipo) para tener la confiabilidad de las determinaciones del laboratorio, y pueda continuar con sus actividades.

Pero, para poder cumplir con las especificaciones y regulaciones, la industria tiene que apearse tanto a lo estipulado en el país donde está, como a los países donde exporta medicamentos; es por esto que una de las causas principales por las cuales se requiere tener calificados estos equipos, es que la industria exporta a países de Centroamérica y Perú, país que tiene unas especificaciones y regulaciones mucho más estrictas que Costa Rica en cuanto las especificaciones de BPM.

Toda industria farmacéutica necesita tener un buen funcionamiento, para tener un buen resultado en la producción de medicamentos, y es por esto que las calificaciones de los equipos de microbiología son necesarias, ya que estos equipos se necesitan para aplicarles pruebas microbiológicas a los productos y áreas destinadas a producción, para verificar si hay crecimiento microbiológico que pueda interferir con la producción. (Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.42:07, 2014).

También, la calificación de estos equipos es necesaria para asegurarse que funcionan adecuadamente, y así los resultados obtenidos aseguran tener trazabilidad de los datos, y seguridad de que los equipos funcionan correctamente en el rango de operación, respaldando la veracidad de los datos y confianza en los resultados.

Según el reglamento técnico centroamericano 11.03.42:07 (RTCA), las pruebas físico-químicas y microbiológicas son parámetros indicados para evaluar la calidad de las diferentes formas farmacéuticas, y para evaluar estos parámetros se necesita que los equipos del laboratorio de microbiología funcionen correctamente, y dentro de las especificaciones establecidas, para asegurar resultados confiables. (RTCA 2014).

Gracias a lo expuesto anteriormente es que surge la siguiente pregunta del problema:
¿Cómo afecta a la Industria Farmacéutica que estos equipos no estén calificados?

Objetivos

Objetivo general

Implementar un protocolo para la calificación de los equipos (autoclave e incubadoras) tanto en instalación, operación, como desempeño, del laboratorio de microbiología en una industria farmacéutica costarricense.

Objetivos específicos

- Compilar información que permita determinar los parámetros para la ejecución de las pruebas de un protocolo de calificación de instalación, operación y desempeño para los equipos (autoclave e incubadoras) del área de laboratorio de microbiología.
- Calificar la instalación de los equipos (autoclave e incubadoras) para corroborar el cumplimiento de los requerimientos de usuario y BPM/BPL.
- Calificar la operación/desempeño de los equipos (autoclave e incubadoras) para corroborar el cumplimiento de los requerimientos de usuario y BPM/BPL.

Justificación

Toda industria o laboratorio farmacéutico debe tener estudios de validación, que permitan tener un protocolo establecido, para diferentes tareas como calificaciones, calibraciones, mantenimiento de equipos. Estos estudios de validaciones constituyen una parte esencial de las Buenas Prácticas de Manufactura, y deben efectuarse de acuerdo con un plan maestro y su programa, quedando registrados los resultados y conclusiones.

La Industria Farmacéutica costarricense debe cumplir con lo especificado en los informes del comité de expertos de la OMS, en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas y los reglamentos de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica; en ambas publicaciones se hace referencia a las validaciones y calificaciones. De acuerdo con lo especificado en estas publicaciones, es que se recurre a calificar los equipos del área de microbiología, ya que aunque estos no están en contacto directo con el producto, ni influyen directamente con la calidad del producto si se necesita que estos den resultados confiables para verificar el estado del producto o del área de producción en cuanto a análisis microbiológicos.

Según el Artículo 59 del anexo 3 de la resolución N° 93-2002 del Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura de la Industria Farmacéutica (2014), todos los equipos, instrumentos y otros dispositivos, incluyendo aquellos usados para muestreo, deben cumplir los requisitos del Laboratorio de Control de Calidad y las especificaciones del estándar correspondiente, así como ser verificados, calificados y/o calibrados regularmente, y todas las calibraciones deben quedar registradas por escrito.

Esto también lo menciona el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA), en el artículo “Productos farmacéuticos, medicamentos de uso humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica” (2014, p. 23), el cual dice que se debe realizar la calibración y la calificación de instrumentos de medición, y dispositivos de registro o cualquier otro, que garantice o influya en la calidad de los productos. Esta calibración debe ser a intervalos convenientes y establecidos, de acuerdo con un programa escrito, que contenga, como mínimo: frecuencias, límites de exactitud, precisión y previsiones para acciones preventivas y correctivas.

Según lo expuesto anteriormente, todos los instrumentos que no cumplan con las especificaciones establecidas no deben usarse. Es por esto que cabe destacar la importancia de que los equipos, tanto del Laboratorio de Producción como de Control de Calidad, estén debidamente calificados, y operen adecuadamente dentro de estas especificaciones; también el mantener registros escritos de esas inspecciones, verificaciones y calibraciones, que demuestren que sí cumplen con las especificaciones o regulaciones establecidas por estas entidades. (RTCA, 2003).

Los equipos del laboratorio de microbiología no deben ser la excepción, y deben someterse a calificaciones de instalación, operación y de desempeño. Con las pruebas realizadas en estas calificaciones se verifica que los equipos trabajen dentro del rango de operación correcto, teniendo así trazabilidad de los datos, y asegurando que los resultados a la hora de operar estos equipos son confiables y válidos, para la correcta operación de la industria farmacéutica. (OMS, 2012).

Antecedentes

Memoria del Laboratorio Farmacéutico Costarricense

Durante el primer semestre de 1988, la compañía Eastman Kodak compró la mayoría de acciones de Sterling Drugs.

Este cambio de directiva decidió la venta, a nivel mundial, de las marcas de cosméticos finos de la transnacional comprada. De este modo, se puso a la venta la marca Dorothy Gray en todo el mundo.

El Dr. Gassán Nasralah Breedy fue jefe de producción de la compañía Sterling Products Costa Rica desde 1964 hasta 1974. El primer producto terminado de las primeras ventas fue facturado por Sterling, y trasladado al laboratorio farmacéutico Costarricense en la compra.

Después de diez años, se decidieron cambios estratégicos, que disminuyeron la producción de las líneas cosméticas, y se fortaleció la producción de medicamentos; también se eliminaron las ventas directas, y se encauzaron los productos a través de distribuidores, como Jomaga S.A. y Malick S.A.

A partir del 2006 se inició la exploración formal de distribuidores a nivel internacional; posteriormente, en el 2009, se inició la construcción de lo que sería la nueva planta en San Miguel de Desamparados, a la cual se trasladarían a partir de setiembre del 2012, e iniciando labores en octubre del mismo año.

Para el actual trabajo se menciona solamente como Laboratorio Farmacéutico Costarricense, por confidencialidad de la Industria.

Más del 95% de los productos está enfocado en el área OTC (productos que no requieren prescripción médica). Hoy en día, esta industria es una empresa sólida, con negocios en Costa Rica y en América, con visión de seguir extendiendo sus mercados.

Esta empresa se rige por el sistema de gestión de calidad basado en ISO 9001, Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, y los diversos reglamentos establecidos por Costa Rica y los países a los cuales exporta. (RTCA y Perú).

BPM/BPL y requerimientos de trazabilidad

En la década de 1960 surge en la Industria Farmacéutica norteamericana el concepto de “Buenas Prácticas de Fabricación” (BPF), a partir de varios incidentes relacionados con la fabricación de medicamentos, que culminaron en serios perjuicios, incluso la muerte de pacientes. Con él se establece un modo de “hacer bien” o “de forma correcta” todos los procesos relacionados con la fabricación de los medicamentos, de manera que se evite la posible afectación de la identidad, la seguridad y la eficacia de los productos, lo cual podría constituir un riesgo para la salud de la población (Chovel, Figueras y Ramos, 2006), citados por Odelin (2008).

En 1992, el Comité Nacional de Normalización, con la participación del Centro Estatal de Control de Medicamentos (CECMED), elaboró y aprobó las primeras BPL en Cuba (NC-26-212). Estas requirieron un proceso de renovación y actualización, que contemplara la inclusión de elementos de Sistemas de Calidad, de acuerdo con las nuevas tendencias internacionales. Como resultado se elaboró y aprobó la Regulación No. 37-2004 Buenas Prácticas de Laboratorio para el control de Control de Medicamentos (BLPCM).

Según el Informe Técnico número 32 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicado en 1992, los estudios de validación constituyen una parte esencial de las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF) y deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano; en este reporte, también se indica que se debe validar toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales, que puedan influir en la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso.

Según la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano, en el artículo “Good Manufacturing Practice

Guide for Active Pharmaceutical Ingredients” (2000, p. 11), todos los equipos de control, pesaje, medición, monitoreo y prueba que son críticos para garantizar la calidad de los intermedios, o Principio activo (API), deben calibrarse y calificarse de acuerdo con los procedimientos escritos y un programa establecido.

En el 2009, el Comité de Expertos sobre Especificaciones para Productos Farmacéuticos de la OMS adoptó una versión revisada de las “Buenas prácticas para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos”, en la cual decidieron modificar algunos de los textos, ya que podrían beneficiarse de lineamientos adicionales, haciendo especial énfasis en el área de microbiología.

En consecuencia, el Comité de Expertos recomendó que el Secretariado de la OMS iniciara el proceso de desarrollo de un nuevo texto sobre buenas prácticas para laboratorios de microbiología farmacéutica. (OMS, 2012).

Según el artículo de Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos (Guía de autoevaluación de BPL), publicada en 2010, menciona que estas guías se aplican a cualquier laboratorio de control de calidad de productos farmacéuticos, sin incluir aquellos involucrados en el análisis de productos biológicos; por ejemplo: vacunas y productos hemoderivados, para los que la OMS dispone de guías separadas. También relata, por primera vez, que para los laboratorios microbiológicos ya se encuentra desarrollada, específicamente, la Guía para las buenas prácticas de laboratorios microbiológicos de productos farmacéuticos de la OMS.

Regulación regional (RTCA) y de Perú

Debido a que el Laboratorio Farmacéutico se rige por las regulaciones tanto nacionales como internacionales (Perú y Centroamérica), se requiere que los estudios de validación constituyan una parte esencial de las BPM y, por lo tanto, deban efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. Debe prepararse y archivar un reporte escrito, que resuma los resultados y las conclusiones registrados. Deben establecerse procesos y procedimientos sobre la base de un

estudio de validación, los cuales se sometan periódicamente a una revalidación, para asegurar que con ellos se puedan seguir obteniendo los resultados deseados. Se debe prestar especial atención a la validación de los procedimientos de proceso, limpieza y de los métodos analíticos. (MINSA, DIGEMID PERÚ, 1999).

El 8 de noviembre de 1999, por Resolución Ministerial N° 055-99-SA/DM, se aprobó el primer Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos en Perú. Posteriormente, hubo un lapso de tiempo en el que no se modificó, sino hasta el 2016, que por medio de la Resolución Ministerial N° 798-2016/MINSA, se menciona una modificación en la Directiva Administrativa N° 165-Minsa/Digemid V.01 "Directiva Administrativa para la Certificación de Buenas Prácticas De Manufactura En Laboratorios Nacionales Y Extranjeros". (MINSA, DIGEMID, s.f.).

Para el 2017, por Resolución Directoral N° 102-2017-DIGEMID-DG-MINSA, se aprueba el "Listado de Documentos Considerados Equivalentes al Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura". Un año después, para el 2018, se aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, por Decreto Supremo N° 017-2018-SA, por el cual se rige actualmente uno de los países al que exporta Medigray S.A. (Perú). (MINSA, DIGEMID PERÚ, s.f.).

Según el Sistema Costarricense de Información Jurídica (SCIJ), en el 2010 menciona que el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA 11.03.42:07) Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, el cual fue aprobado en el 2010, fue modificado bajo el decreto ejecutivo N° 38732 del 02 de julio de 2014, en el cual se modificaron las referencias normativas contenidas en este decreto, con el fin de que, a partir del 25 de abril del 2016, empezara a regir; sin embargo, según este mismo ente, esta modificación aún no está en vigencia, por lo que Costa Rica se sigue rigiendo con la versión anterior, aprobada en el 2010.

Regulación Nacional

Según el Ministerio de Salud (MINSAL, 2010), el Decreto Ejecutivo N° 35994-S Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano, vigente desde el 2010, establece que la verificación del cumplimiento de las diferentes especificaciones le corresponde al Ministerio de Salud; esto implica la revisión de todos los elementos relacionados con las BPM implementados en la industria, destinados a garantizar la producción de lotes uniformes de productos farmacéuticos, con el fin de asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos.

En el Laboratorio Farmacéutico Costarricense se establece el plan maestro de validaciones (PMV), en el cual se consultaron diversas publicaciones, como el informe N° 40 del Comité de Expertos de la OMS, en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas y los reglamentos de buenas prácticas de manufactura (BPM), como el decreto ejecutivo N° 35994-S del Gobierno de Costa Rica en Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica y la resolución del Ministerio de Salud Peruano N° 055-99.SA/DM, en Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica.

Proyecciones

Con este proyecto, se pretenden crear protocolos para cada equipo del área de microbiología que se pretende calificar. Para esto, se procura elaborar un protocolo de calificación de instalación, y otro de calificación de operación-desempeño, para el autoclave y para cada una de las incubadoras.

Con esto, se procura verificar que el autoclave e incubadoras trabajen dentro del rango de operación, y le permitan a los equipos cumplir con las especificaciones dictadas por el manual de operación por el cual se rige; y así permitir que el laboratorio cumpla con la especificación de tener los equipos calificados, en este caso por las especificaciones dictadas por las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), mencionadas en los Informes Técnicos de la OMS, Reglamentos Técnicos Centroamericanos, Ministerio de Salud de Costa Rica y Ministerio de Salud de Perú.

Con la calificación de operación y desempeño al autoclave, en la cual se van a hacer pruebas que reten al equipo en diversos parámetros como el tiempo, temperatura y calidad de esterilización, se pretende comprobar que este equipo funciona y trabaja dentro del rango de operación establecido, y así poder cumplir con la regulación impuesta en las BPL y BPM.

La calificación de operación y desempeño de las incubadoras se basa en verificar si estas trabajan en el rango de temperatura establecido para cada una, y así constatar que cumplan con las funciones establecidas por el fabricante, y ayuden al Laboratorio de Control de Calidad, a que cumplan igualmente con las especificaciones de las BPL y BPM.

En las calificaciones de instalación, se pretende verificar que los equipos trabajen y estén en buenas condiciones; también, que estén en un área que permita el correcto funcionamiento de los mismos y permita una correcta operación por parte del usuario encargado.

Limitaciones

En este proyecto existen varias limitaciones, las cuales pueden retrasar o impedir la correcta calificación de los equipos; entre estas limitaciones se tiene que Costa Rica se sigue rigiendo por el informe 32 de la OMS, el cual no está actualizado con las especificaciones que dictan las BPM y BPL en los nuevos informes vigentes publicados por la OMS.

Otra de las limitaciones presentes en este proyecto es la de atrasos en la calificación de los equipos por estar fuera de especificación, ya que, para poder calificarlos, se necesita que funcionen correctamente dentro del rango de operación; es por eso que, para poder calificarlos, se necesita primero calibrar y luego retarlos, para ver si trabajan dentro del rango específico.

Otra de las limitaciones es que no se pueden basar solo en las especificaciones que están en el Ministerio de Salud de Costa Rica, ya que esta industria exporta a Centroamérica y a países de Suramérica como Perú, por lo que hay que tener en cuenta las regulaciones y reglamentos de los entes específicos que rigen en estos países.

MARCO TEÓRICO

Industria Farmacéutica

La Industria Farmacéutica se puede definir como un importante elemento de los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo; toda industria está constituida por numerosas organizaciones públicas y privadas dedicadas al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal, y su fundamento es la investigación y desarrollo (I+D) de medicamentos, para prevenir o tratar las diversas enfermedades y alteraciones. (Gennaro, 1990, citado por Tait, K., s.f.).

La Industria Farmacéutica, desde siempre, ha tenido la vocación de producir medicamentos de calidad y con total garantía de seguridad. Con los años, se han ido desarrollando recomendaciones, e incorporando requerimientos o regulaciones, que han evolucionado hasta una reglamentación estricta. Al elaborar sus productos destinados a curar la enfermedad, salvar vidas o mejorar la calidad de vida, no puede haber el mínimo margen para el error. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de control y fabricación, se exige una mejora continua y máximas garantías de la calidad. (Ruiz, A., Estévez, N. y Roman, S., 2012).

En este sentido, los biólogos moleculares, químicos y farmacéuticos mejoran los beneficios de los fármacos, aumentando la actividad y la especificidad, gracias a los modernos avances científicos y tecnológicos, que aceleran el descubrimiento y desarrollo de productos farmacéuticos innovadores, dotados de mejor actividad terapéutica y menos efectos secundarios.

Sin embargo, son muchos los factores dinámicos, científicos, sociales y económicos que configuran la Industria Farmacéutica, ya que algunas compañías farmacéuticas trabajan tanto en los mercados nacionales como en los multinacionales. En todo caso, sus actividades están sometidas a leyes, reglamentos y políticas aplicables al desarrollo y aprobación de fármacos, la fabricación y control de calidad, la comercialización y las ventas. (Spilker, 1994, citado por Tait, K., s.f.).

Ética aplicada a la Industria Farmacéutica

Marco deontológico global de la Industria Farmacéutica

La deontología se conoce como el conjunto de deberes que surgen del desempeño profesional de quienes producen bienes de interés público. Estos deberes se sustentan en principios éticos y valores universales, en leyes, en normas y en prácticas de responsabilidad social. El marco deontológico global de la Industria Farmacéutica está compuesto por diferentes países, en los cuales hay diferentes entes que regulan, vigilan que se cumplan estos principios éticos. (Millán, 2011).

- Código FIIM/EFPIA de BPP de Medicamentos. 2006.
- Australia. Código de Conducta. APMA.
- Comunidad Europea. Código EFPIA.
- España. Código Deontológico Farmaindustria.
- Estados Unidos de Norteamérica. Código *Phrma*.
- Reino Unido. Código ABPI.
- México. Código de Ética y Transparencia. CETIFARMA.
- Declaración Universal “Bioética y Derechos Humanos”. UNESCO.

Dilemas éticos

Cabe destacar que entre los profesionales de salud y las industrias farmacéuticas siempre hay dilemas éticos, pero, para evitar estos dilemas, es necesario hacer unas precisiones desde la Bioética: desde este ámbito se entiende por “dilema ético” todo aquello que compete a la naturaleza moral; es decir, aquello que plantea cómo obrar bien, cómo evitar hacer daño, cómo valorar las consecuencias y lograr lo mejor para la mayoría de las personas involucradas en una situación, en el marco de unas reglas morales. Como menciona Rushworth Kidder, un dilema ético no necesariamente implica tener que hacer una elección entre lo correcto y lo incorrecto, sino más bien es tener que elegir entre dos cosas correctas. Se debe hacer mención en que todas las decisiones en el ámbito ético se deben apoyar en el razonamiento moral, la indagación, el cuestionamiento crítico, la argumentación y la confrontación de posiciones. (Gómez, A. I., Latorre, C, y Carreño, J., 2007).

Principios éticos

Según CETIFARMA (2013), en el artículo “Códigos de la Industria Farmacéutica establecidos en México”, refiere que los integrantes de la Industria Farmacéutica definen como sus responsabilidades básicas ante la sociedad:

a) Responsabilidad con la vida y la salud de las personas.

Asegurar que los medicamentos y otros insumos para la salud sirvan efectivamente para preservar y mejorar la calidad de vida de las personas. Se cuidará especialmente su seguridad, calidad y eficacia terapéutica, así como su disponibilidad y existencia en farmacias.

b) Compromiso solidario con la sociedad y el desarrollo del país.

Realizar actividades farmacéuticas que constituyan un amplio servicio a la sociedad debido al impacto de sus productos en la salud y en el desarrollo de la población, coadyuvando con las políticas y programas de salud pública en materia de promoción, prevención y cuidados de la salud, y colaborando con la población en situaciones de emergencia y desastre.

Proveer fuentes de trabajo de muy alta calidad y especialización para contribuir a la formación de capital intelectual y a procesos de alto valor agregado, y ser ejemplo de industria limpia.

c) Compromiso con la Transparencia en el mercado libre y con la sociedad.

Llevar a cabo operaciones de buena fe, sin crear confusión, por cualquier medio, respecto de los productos, empresa o actividad comercial realizada directamente o a través de terceros, y sin ánimo de engañar a los profesionales de la salud o a los consumidores.

Se atacarán prácticas monopólicas que disminuyan, dañen o impidan la competencia y la libre concurrencia en la producción, procesamiento, distribución y comercialización de productos farmacéuticos en el mercado.

d) Responsabilidad con la viabilidad y fortaleza de la Industria Farmacéutica.

Favorecer las condiciones que propicien que todos los actores relacionados con el sector -Gobierno, distribuidores y proveedores, profesionales, instituciones de salud, organizaciones de pacientes y medios de difusión- tengan una adecuada actuación que incremente la credibilidad de la Industria Farmacéutica dentro de la sociedad mexicana.

Instalaciones

Todas las instalaciones de una Industria Farmacéutica deben ser ubicadas, designadas, construidas, adaptadas, y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas. Para ello, es necesario que, en su planificación y diseño, se trate de reducir al mínimo el riesgo de error, y de permitir una adecuada limpieza y mantenimiento del orden, con el fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad, y en general toda condición que pueda influir o afectar negativamente en la calidad de los productos. (Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia y Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud (UNIMED), 1997).

De acuerdo con lo expuesto en el párrafo anterior según UNIMED, en 1997, para poder cumplir con esto, se tienen que tener en cuenta las siguientes generalidades:

- Las instalaciones deben estar ubicadas en un ambiente tal que, consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger las operaciones de fabricación, ofrezcan el mínimo riesgo de contaminar materiales o productos.
- Las instalaciones, usadas para la fabricación de productos farmacéuticos, deben estar diseñadas y construidas para facilitar el saneamiento adecuado.
- Las instalaciones deben mantenerse en buen estado de conservación, y se debe asegurar que las operaciones de mantenimiento y reparación no pongan en peligro la calidad de los productos. Las instalaciones deben limpiarse adecuadamente y, en caso necesario, desinfectarse, de acuerdo con procedimientos detallados por escrito.
- La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser tales que no influyan negativamente, ya sea directa

o indirectamente, en los productos farmacéuticos durante su elaboración y almacenamiento, o en el funcionamiento apropiado de los equipos.

- Las instalaciones deben ser diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra el ingreso de insectos y animales.

Áreas accesorias

Toda industria farmacéutica tiene áreas accesorias, que son las áreas destinadas a descanso y refrigerio, y que deben estar separadas de las demás áreas destinadas a la producción o control de calidad de los fármacos. Dentro de estas áreas también están las instalaciones destinadas al cambio de ropa y su guarda, como también las de limpieza y arreglo personal, las cuales deben ser de fácil acceso, y adecuadas al número de usuarios que laboren en la industria. Cabe destacar que los baños no deben comunicarse directamente con las áreas de producción o almacenamiento. (UNIMED, 1997).

Si fuese posible, las áreas destinadas a los talleres deben estar separadas de las áreas de producción. Pero si las herramientas y repuestos se guardan en el área de producción, deben guardarse en cuartos separados o en armarios, destinados exclusivamente para el efecto, para evitar alguna contaminación cruzada o un problema que pueda influir negativamente en la producción de los fármacos. (UNIMED, 1997).

Áreas de almacenamiento

Dentro de las industrias farmacéuticas están las áreas de almacenamiento, las cuales deben diseñarse o adaptarse para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento. En particular, deben estar limpias y secas, y mantenidas a temperaturas aceptables. En los casos en que se requieren condiciones de almacenamiento especiales (determinada temperatura y humedad, por ejemplo), estas deben establecerse, controlarse y vigilarse. Todas las áreas de almacenamiento deben poseer la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de materiales y productos de diversas categorías; es decir, materiales de partida y de envasado, materiales intermedios y a granel; productos terminados, en cuarentena, autorizados para expedición, devueltos, o retirados del mercado. (OMS 1992).

Áreas de pesaje

Esta área puede ser parte del área de almacenamiento o del área de producción; el pesaje de las materias primas y la estimación de su rendimiento, mediante esa operación, generalmente se realizan en áreas separadas destinadas al pesaje, con dispositivos especiales para controlar el polvo. (Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia y Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud (UNIMED), 1997).

Área de producción

Las áreas de producción deben tener una ventilación efectiva, con instalaciones de control de aire (incluyendo el control de la temperatura y, donde sea necesario, de la humedad y de las filtraciones) adecuadas a los productos que en ellas se manipulan, a las operaciones realizadas, y al ambiente exterior. Dichas áreas deben ser vigiladas regularmente durante el proceso de producción y fuera de él, con el fin de asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño. (Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura de la Industria Farmacéutica, 2002).

Las áreas de trabajo y de almacenamiento, durante el procesado, deben permitir la lógica ubicación de los equipos y materiales, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre los distintos productos y sus componentes, se evite la contaminación cruzada, y se reduzca el riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de fabricación o control. Es preferible que las instalaciones estén ubicadas, de tal forma que la producción pueda llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción. Asimismo, deben reunir las condiciones exigidas de limpieza. (UNIMED, 1997).

Área de control de calidad

Los laboratorios de control de calidad deben estar diseñados de conformidad con las operaciones que en ellos se habrán de efectuar. En ellos se debe contar con espacio adecuado de almacenamiento para muestras, patrones de referencia (si fuere necesario, con refrigeración), y registros. En el diseño del laboratorio debe contemplarse el empleo de materiales de construcción adecuados. Además, se debe prever una adecuada ventilación, y prevenir la formación de vapores

nocivos. Los laboratorios biológicos, microbiológicos y de radioisótopos deben contar con instalaciones independientes, entre ellas las de control de aire. (UNIMED, 1997).

Según el Reglamento Técnico Centroamericano (2014), los laboratorios de control de calidad deben contar con los siguientes requisitos:

- a. Diseñarse de acuerdo con las operaciones que se realicen, contando con las siguientes áreas: fisicoquímica, instrumental, microbiológica, lavado de cristalería y utensilios.
- b. Tener paredes lisas que faciliten su limpieza.
- c. Disponer de suficiente espacio, para evitar confusiones y contaminación cruzada.
- d. Disponer de áreas de almacenamiento en condiciones para las muestras, reactivos, patrones de referencia, archivos, bibliografía y documentación.
- e. Contar con los requerimientos de seguridad ocupacional (tales como: duchas, campana extractoras, lava-ojos y cualquier otro que se requiera).

Laboratorio de microbiología

Dentro de los laboratorios de Control de Calidad están también las áreas destinadas a los laboratorios microbiológicos, los cuales deben estar diseñados de tal manera que se adapten a las operaciones que se llevan a cabo en los mismos. Tiene que haber espacio suficiente para todas las actividades, de manera tal que se puedan evitar confusiones, contaminación y contaminación cruzada. También, se deben asegurar de tener espacio suficiente y adecuado para las muestras, microorganismos de referencia, medios de cultivo (con enfriamiento, si fuera necesario), ensayos y registros. (OMS, 2012).

En los laboratorios de microbiología, es imperativa y de vital importancia la utilización de material estéril, como: medios de cultivo, material de vidrio (pipetas, placas Petri) e incluso, en ocasiones particulares, la ropa de trabajo, todo esto para poder evitar la contaminación o contaminación cruzada, y así tener la seguridad de que no hay partículas o agentes contaminantes que puedan dañar los resultados obtenidos, para que haya resultados confiables.

Equipos de un Laboratorio de Microbiología

Incubadoras (Horno Incubador)

El nombre del equipo llamado *incubadora* es proveniente de la palabra latina *incubare*, la cual significa *empollar*. Este es un equipo específicamente diseñado para mantener una cámara a temperatura, atmósfera y humedad controladas; todo esto con el fin de conservar o incubar organismos vivos en un entorno que resulte adecuado para su crecimiento. El horno incubador tiene varias aplicaciones; entre las más comunes están las siguientes: incubación de cultivos bacteriológicos, virales, micológicos, celulares, determinación de la demanda biológica de oxígeno (DBO) y conservación de biológicos. Todas las incubadoras varían su diseño y complejidad, ya que algunas únicamente están diseñadas para controlar la temperatura, mientras que otras, además, logran controlar la composición atmosférica. (Manual de mantenimiento para equipo de laboratorio, s.f.).

Según Thermo Fisher Scientific Inc. (2012), y de acuerdo a las especificaciones de la calificación del área de microbiología (OMS, 2012) el incubador solo debe operarse en un lugar que reúna todos los requisitos de las condiciones ambientales, abajo listados:

- Lugar de instalación interior en áreas secas libres de corrientes de aire.
- La carga de polvo no debe exceder la categoría de contaminación 2 definida en la norma EN. 61010-1. Se prohíbe usar el incubador en una atmósfera con polvo conductor eléctrico.
- Debe respetarse la distancia mínima a superficies adyacentes en todos los lados.
- El cuarto de operaciones debe estar equipado con la ventilación adecuada.
- Materiales sólidos, nivelados, de superficie antinflama e ignífugos detrás del panel posterior del incubador.
- Subestructura antivibratoria (apoyo sobre del piso, mesa de laboratorio) capaz de soportar el peso muerto de la incubadora y sus accesorios (en particular si se apilan unidades de mesa).

- El circuito eléctrico del incubador se ha diseñado para operar a una altitud de hasta 2000 m sobre el nivel del mar.
- Humedad relativa de hasta el 80% (máximo: preferentemente entre el 60 y el 70%), sin condensación.
- Debe evitarse condensación; por ejemplo, después de mover o transportar el equipo. En caso de condensación, espere hasta que la humedad se haya evaporado completamente antes de conectar el incubador al suministro eléctrico y encenderlo.
- La temperatura ambiente debe situarse dentro del rango +18 °C a +32 °C (64,4 °F a 89,6 °F).

Evite la exposición solar directa.

- No deben ubicarse equipos que generen calor excesivo cerca del incubador.
- Coloque el incubador sobre un pedestal de piso (opción: disponible realizando un pedido aparte) y nunca sobre el piso del laboratorio. Esto evita la entrada de polvo o suciedad en el dispositivo.
- Las fluctuaciones de la tensión de línea no deben exceder $\pm 20\%$ del voltaje nominal.
- Los picos de tensión deben permanecer dentro del rango de los niveles normales en el sistema de suministro de energía. Se debe aplicar la tensión impulsiva resistiva, basada en un pico de tensión de categoría II de IEC 60364-4-443.
- Considere instalar un interruptor dedicado por incubador, aguas arriba de la instalación, para evitar múltiples caídas de equipos ante una falla eléctrica.

Autoclave

El equipo, que se conoce como “Autoclave”, fue construido por primera vez en 1880, por el microbiólogo francés Charles Chamberland, quien fue el pupilo y colaborador de Louis Pasteur. Este, al principio, fue nombrado -y patentado- en la época, como “Digestor”. Sin embargo, Chamberland tuvo que recurrir a la literatura existente en la época, y se basó en un instrumento creado 2 siglos antes, en 1679, por el físico francés Denis Papin, quien había diseñado un equipo cerrado que trabajaba con vapor de agua a altas presiones, con la finalidad de poder separar grasa y otros tejidos desde los huesos. Pero para que Papin pudiese llegar a este diseño, hay que darles

las gracias a los trabajos realizados por Robert Boyle, quien estudió las propiedades termodinámicas del agua. (Garrido, N., 2015).



Figura 1. Autoclave Horizontal HY-230S y autoclave vertical. (Recuperado de TP-Laboratorio Químico © 2019).

El equipo, conocido como “autoclave”, se caracteriza por ser un recipiente metálico de paredes gruesas, con una tapa de cierre hermético, que permite trabajar con elevadas presiones de vapor de agua y altas temperaturas, las cuales son los parámetros que se requieren para esterilizar material médico o de laboratorio (esterilización por calor húmedo). Al trabajar a elevadas temperaturas y presiones, se asegura inactivar todos o la mayoría de los virus y bacterias, ya que se ha llegado a saber que algunos microorganismos, así como los priones, pueden soportar las temperaturas del autoclave. (Serra, M., 2013).

Sin embargo, es importante mencionar que la técnica de esterilización que usa el autoclave es por calor húmedo, y es únicamente apropiada para materiales que pueden mojarse con agua y para soluciones acuosas. Para controlar este proceso, deben tenerse en cuenta tanto la temperatura como la presión, y para que se produzca una esterilización adecuada, los productos a ser esterilizados, siempre que no se trate de recipientes que estén herméticamente cerrados, deben

envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración de vapor, pero que impida la recontaminación después de la esterilización. (UNIMED 1997).

También, se debe asegurar que todas las partes de la carga que se está esterilizando deben estar en contacto con el agua, o preferiblemente con el vapor de agua saturado (1,5 Pascales) y a la temperatura requerida (121 °C) y por el tiempo requerido (15 minutos). Igualmente, hay que asegurarse de que el vapor empleado en la esterilización sea de la calidad adecuada, y que no contenga aditivos en un nivel tal, que puedan ser causa de contaminación del producto o de los equipos. (UNIMED 1997).

Para este equipo existen controles de calidad, los cuales prueban la calidad de la esterilización del autoclave:

- Control físico: papel registrador, manómetros.
- Control químico: cinta indicadora (indica solo si ha pasado por un proceso de esterilización). La tira de control interno o baliza se coloca en el interior y exterior de las cajas.
- Control biológico: es el método de prueba más aceptado actualmente. Se realiza con esporas del *Geobacilo Stearothermophilus*, que es el microorganismo más resistente al calor.

Entes reguladores de la Industria Farmacéutica

Organización Mundial de la Salud (OMS)

La constitución de la Organización Mundial de la Salud (OMS) entró en vigor el 7 de abril de 1948 en Ginebra, Suiza, fecha que se conmemora cada año, mediante el Día Mundial de la Salud. Esta organización tiene como objetivo edificar un futuro mejor y más saludable para todas las personas del mundo. Esto se pretende a través de las oficinas que la OMS tiene en más de 150 países, debido a que el personal de las diferentes sedes regionales trabaja junto con los gobiernos y otros asociados, para que todas las personas reciban el nivel máximo de salud que se pueda lograr. También cabe mencionar que esta organización vela por la salubridad del aire que respiran las

personas, de los alimentos que comen y del agua que beben, así como de los medicamentos y las vacunas que necesitan.

Esta organización, también, está encargada de velar por los medicamentos, por lo que se dieron a la tarea de crear diferentes guías, las cuales están destinadas a verificar y guiar a las industrias farmacéuticas, para que cumplan con los requisitos y regulaciones que en ellas se imponen, con el motivo de que se asegure la calidad de los medicamentos. Estas guías se tienen que emplear en todo laboratorio de producción y control de calidad de productos farmacéuticos, excluyendo aquellos laboratorios involucrados en el análisis de productos biológicos; ejemplos: vacunas y productos hemoderivados, para los que la OMS dispone de guías separadas. También cabe destacar que para los laboratorios microbiológicos se encuentra desarrollada, desde el 2012, la Guía para las Buenas Prácticas de Laboratorios Microbiológicos de productos farmacéuticos de la OMS. (OMS, 2010).

En Costa Rica, actualmente, se rigen por el informe técnico 32 de la OMS, sin embargo también se están aplicando partes del informe 41 y 42 los cuales reúnen y presentan las recomendaciones de un grupo de profesionales internacionales expertos en el tema, que fue convocado por la Organización Mundial de la Salud, para que investigara diversos asuntos relativos a la garantía de la calidad de los productos farmacéuticos, y las especificaciones aplicables a sustancias y formas farmacéuticas, porque es de especial interés, para los servicios nacionales de reglamentación farmacéutica. El informe contiene, desde recomendaciones sobre las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF) de productos farmacéuticos, hasta pautas provisionales para la inspección de los fabricantes de productos farmacéuticos, y para la aplicación del Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional. (OMS, 1992).

Consejo Internacional para la Armonización (ICH)

La ICH se creó en 1990, y ha evolucionado gradualmente, para responder a las exigencias globales del desarrollo de medicamentos. La ICH, o el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos para Uso Humano, son una organización encargada de reunir a las entidades reguladoras y la industria farmacéutica, para discutir todos los

aspectos científicos y técnicos del registro de medicamentos. Esta organización tiene como misión lograr una mayor armonización en todo el mundo, con el motivo de garantizar que los medicamentos sean seguros, efectivos y de alta calidad, y se desarrollen y registren de la manera más adecuada y eficiente en recursos. También, cabe destacar que, a partir del 23 de octubre de 2015, la ICH anunció cambios organizativos, ya que marca 25 años de armonización exitosa. (ICH, 2019).

Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA)

El Reglamento Técnico Centroamericano es una guía que establece los principios y directrices a seguir, para obtener un certificado de las Buenas Prácticas de Manufactura, las cuales son lineamientos que regulan todos los procedimientos involucrados en la manufactura de los productos farmacéuticos, con el fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los productos farmacéuticos. Es de vital importancia mencionar que estas guías solo aplican a países de la región de Centroamérica, y que están regidas y correspondidas con los lineamientos incluidos en los diferentes informes técnicos para la industria farmacéutica, publicados por la Organización Mundial de la Salud. (OMS). (RTCA, 2003).

Ministerio de Salud (MINSA)

El Ministerio de Salud es una institución encargada de dirigir y conducir a los actores sociales, para el desarrollo de labores que logren proteger y mejorar el estado de salud físico, mental y social de los habitantes, mediante la instrucción de la rectoría del Sistema Nacional de Salud, con enfoque en la promoción de la salud y prevención de la enfermedades, propiciando un ambiente sano y equilibrado para los habitantes, bajo los principios de equidad, ética, eficiencia, calidad, transparencia y respeto a la diversidad. (MINSA, 2019).

Validación

La validación se conoce como la acción de demostrar, de acuerdo con los principios de las principales guías y regulaciones de Buenas Prácticas de Calidad (BPC, o GxP por sus siglas en inglés) que un procedimiento, proceso, equipo (incluyendo el software o hardware usado), material, actividad o sistema conduce en forma real y consistente a los resultados esperados. Cabe mencionar que los estudios de validación constituyen una parte esencial de las Buenas Prácticas de

Manufactura (BPM), y deben efectuarse de acuerdo con un plan maestro y su programa, quedando registrados los resultados y conclusiones. (OMS, 2010).

Según el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA), en el 2014, en el artículo sobre productos farmacéuticos, medicamentos de uso humano, Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica (RTCA 11.03.42:07), menciona que, para que se dé una validación adecuada, deben existir protocolos de validación que describan, paso a paso, el procedimiento a seguir, para la correcta realización de la validación, y un informe final o dictamen, el cual resuma los resultados y conclusiones obtenidas, y los mismos deben estar debidamente autorizados y archivados. Se deben realizar y documentar las calificaciones y validaciones de:

- a. Equipos de Producción y control de calidad.
- b. Métodos analíticos.
- c. Procesos de producción de no estériles.
- d. Procesos de producción de estériles.
- e. Procedimientos de limpieza.
- f. Sistemas de agua.
- g. Sistemas de aire.
- h. Sistemas de vapor (calderas, marmitas y otros).
- i. Instalaciones.
- j. Sistemas informáticos, cuando aplique.

Métodos de validación de documentos

Para las industrias farmacéuticas, es de vital importancia contar con técnicas que demuestren que el producto final es de calidad, porque los productos están destinados a curar enfermedades, salvar vidas o mejorar la calidad de vida de los humanos, por lo que no puede haber, o no se puede permitir, tener el mínimo margen para el error, ya que esto podría ser perjudicial para la salud humana. La calidad del medicamento se adquiere en todos y cada uno de los pasos de su proceso de producción, desde su inicio en la investigación hasta el último análisis sobre el producto final, incluyendo los análisis microbiológicos, por lo que, tener los protocolos y los equipos de este laboratorio validados y calificados es de trascendental importancia. (Romero, A. 2008).

Plan maestro de validaciones

Para un programa de validación, el Plan Maestro de Validación (PMV) es un prerequisite importante, ya que este provee un resumen de la filosofía, política, intenciones y enfoque, para la validación que tiene la empresa. Se sugiere que el Plan maestro de validación debe contener, como mínimo, la siguiente información: la política de validación/revalidación, la estructura organizativa de las actividades de validación, el resumen de instalaciones, sistemas, equipos y procesos que se deben validar o calificar, según corresponda, el formato de la documentación: el formato que se emplea para los protocolos e informes, la planificación y calendario, el control de cambios y referencia a documentos anteriores. (Ruiz et al., 2012).

El Plan Maestro de Validación (PMV) debe reflejar los elementos clave del programa de validación; debe ser conciso, claro, y contener al menos los siguientes puntos, expuestos en la figura 2:

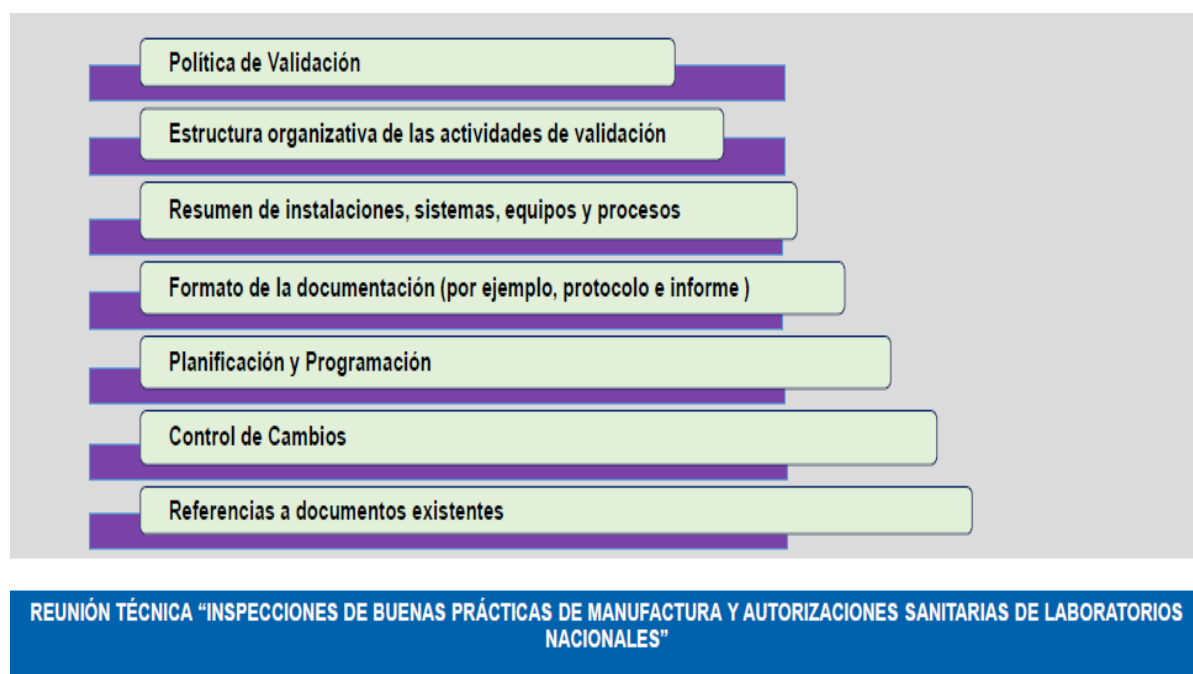


Figura 2. Elementos clave que debe contener el Plan Maestro de Validación

Fuente: MINSa, 2017.

Protocolos

Según el Ministerio de Salud de Perú (MINSa) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), 2017, en el documento "Validación de Procesos en la Industria

Farmacéutica”, mencionan y explican que un protocolo es aquel documento donde se describe la entidad bajo consideración, teniendo cuidado de especificar los parámetros y rangos de operación, así como las especificaciones del proveedor; cabe especificar que aquí se detalla cada una de las pruebas planeadas junto con sus respectivos criterios de aceptación, y es de suma importancia que se revise y apruebe antes de poder ser ejecutado. La información de los resultados obtenida, una vez finalizadas las pruebas descritas en el protocolo, sirven de base para poder documentar que la entidad funciona según lo previsto.

Calificación

La calificación, según el Ministerio de Salud de Perú (MINSA) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), 2017, en el documento “Validación de Procesos en la Industria Farmacéutica”, se define como: “Acción de demostrar que cualquier instalación, sistema y equipo, trabaja correctamente y conduce a la obtención de resultados esperados”.

El proceso de toda calificación tiene que ser lógico y sistemático y, por lo general, debe comenzar desde la fase de diseño de las instalaciones, servicios y equipos.

Resaltan que cualquier aspecto de operación, incluyendo cambios significativos en las instalaciones, sistemas, equipos, materiales y/o procesos, que estén relacionados con el producto, ya sea directa e indirectamente, y puedan afectar la calidad del mismo, debe ser calificado, según corresponda.

Fases de calificaciones

1- Calificación de Diseño (CD)

Según Cerra et al. (s.f.), en la calificación de diseño, el usuario debe definir todas las especificaciones de funcionamiento y operación del equipo, y así definir los criterios para la selección del proveedor. Por lo general, el responsable del diseño y de conservar la información que describe cómo está fabricado y probado el equipo analítico antes de despacharse a los usuarios, es el fabricante.

2- Calificación de la Instalación (CI)

La calificación de instalación (CI) se hace mediante el protocolo de instalación del equipo a calificar, y este documento es el encargado de establecer y proporcionar la evidencia documentada de que tanto las instalaciones, los sistemas, como los equipos (ya sean nuevos o

heredados) hayan sido construidos e instalados en correspondencia con sus especificaciones de diseño previamente establecidas. Dentro de este documento deben venir las especificaciones de compra, dibujos (planos y diagramas), manuales, listado de repuestos, entre otros, y deben verificarse durante la realización de la calificación de instalación. En caso de que se tenga la ausencia de manuales originales del proveedor en equipos y sistemas heredados, se debe procurar que, como mínimo, existan procedimientos de operación, limpieza y sanitización (cuando procede) y mantenimiento, que demuestren conocimiento de los equipos y sistemas. (MINSA, 2017).

Según Cerra et al. (s.f.), las actividades y documentación asociadas a la IQ son las siguientes:

- (a) Descripción: Proporcionar la descripción del equipo o de las distintas partes del mismo, incluyendo el fabricante, modelo, número de serie y la versión de software. Utilizar planos y diagramas de flujo si es necesario.
- (b) Entrega del instrumento: Asegurar que el equipo, y otros accesorios que el proveedor tenga que entregar, estén de acuerdo con lo especificado en la orden de compra, y que no hayan sufrido ningún deterioro debido al traslado. Verificar la entrega de manuales y planos correspondientes al mismo.
- (c) Servicios/instalaciones/entorno: Verificar que el lugar donde será instalado el equipo cumpla satisfactoriamente con los requisitos ambientales solicitados por el fabricante. Verificar que los servicios se encuentren operando correctamente.
- (d) Montaje e instalación: El montaje del equipo debe ser realizado por el fabricante e ingeniería o personal interno calificado. Cualquier hecho anormal observado durante el montaje e instalación deberá ser documentado.
- (e) Almacenamiento de datos: Algunos sistemas analíticos incluyen sistemas computarizados o es necesario conectarlos a la red. En estos casos debe realizarse una calificación del sistema computarizado.
- (f) Verificación de la instalación: Efectuar los diagnósticos y controles iniciales del equipo después de la instalación.

3- *Calificación de Operación (CO)*

La calificación de operación también se realiza mediante un protocolo establecido, y debe ser capaz de establecer y proporcionar evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos operan de acuerdo con sus especificaciones funcionales. Las pruebas a realizar deben diseñarse para el propósito de demostrar que la operación de dicho equipo es satisfactoria en el rango de operación normal, y en los límites de las condiciones de operación, incluyendo condiciones de peor caso. Para esta calificación, los controles de operación, alarmas, interruptores, pantallas y otros componentes deben ser probados con anterioridad. (MINSAs, 2017).

Según la Farmacopea de Estados Unidos (FEA) volumen 40 en el año (2017) mencionan que, luego de que la calificación de instalación ha sido aprobada, se procede a pasar a la ejecución de la calificación de operación, la cual consta de una serie de actividades documentadas, necesarias para demostrar que el equipo funciona de acuerdo con la especificación operativa en el entorno seleccionado.

La fase de Calificación de Operación (CO) puede constar de los siguientes parámetros:

(a) Pruebas de funciones del equipo: Las funciones requeridas por el usuario deben probarse para verificar que el equipo funciona según lo previsto por el proveedor. Ejemplos: si se trata de un baño termostático, en esta etapa podrá verificarse si todas las teclas cumplen su función, es decir si enciende el equipo, si al modificar la temperatura el equipo responde, si funcionan las alarmas, etc. Si se trata de una incubadora, se verificará el encendido, si aumenta la temperatura correctamente, si funcionan las alarmas, etc. En el caso de un autoclave se verificará su encendido, las alarmas, se incluirá al departamento de seguridad para que verifique los parámetros de seguridad, como las correspondientes válvulas, se realizarán corridas con sensores de temperatura externos (equipo calibrado) para verificar la distribución de temperatura en distintos puntos de la cámara, dependiendo del tamaño de la misma, etc. En el caso de una cabina de seguridad biológica o de flujo laminar, se deberán realizar controles de integridad de filtros, recuento de partículas y control de velocidad de flujo.

(b) Almacenamiento de datos, copia de seguridad y archivos seguros: en caso que corresponda, se debe probar el manejo seguro de los datos y su almacenamiento.

(c) En esta etapa, debe efectuarse la redacción de los correspondientes procedimientos de uso, mantenimiento preventivo y control del equipo.

4- Calificación de desempeño (CDe)

Este tipo de calificación también está regida por un protocolo ya establecido, y debe ser capaz de establecer y proporcionar toda la evidencia documentada de que los equipos, sistemas e instalaciones se desempeñan en correspondencia con las especificaciones de requerimientos del usuario. Dentro de esta CDe se deben incluir las pruebas que han sido desarrolladas, con el fin de demostrar que el equipo, sistema e instalación se desempeñan de acuerdo con los parámetros y especificaciones de los procesos. (MINSAs, 2017).

Según Cerra et al. (s.f.), algunas de todas las actividades que conllevan la calificación de equipos cubren una o más de una fase de calificación, y gracias a esto los analistas pueden efectuarlas durante más de una de estas fases de calificación. Sin embargo, en general, se precisa un orden específico para las actividades de calificación, y esto se demuestra en la siguiente tabla (N° 1):

Tabla 1. Tiempo de ejecución, aplicabilidad y actividades para cada fase de la calificación de equipos analíticos

Calificación de Diseño	Calificación de Instalación	Calificación de Operación	Calificación de Desempeño
<i>Momento de aplicabilidad</i>			
Antes de la adquisición de un nuevo modelo de equipo.	Durante la instalación de cada equipo, sea nuevo o existente sin calificar.	Después de la instalación o reparación importante del equipo.	Periódicamente a intervalos especificados para cada instrumento.
<i>Actividades</i>			
En general se realiza conjuntamente con el fabricante, ya que antes de la DQ es necesario tener los requerimientos del usuario para que el fabricante pueda diseñar el equipo.	Descripción.	Verificación de parámetros fijos.	Establecimiento de pautas para el mantenimiento preventivo y reparaciones.
	Entrega del equipo. Montaje e instalación de los servicios necesarios. Verificación del entorno. Red y almacenamiento de datos.	Verificación de almacenamiento de datos, copia de seguridad y archivo seguros.	Establecimiento de prácticas de operación, calibración, mantenimiento y control de cambios.
Es necesaria la garantía de disponibilidad de soporte adecuado por parte del fabricante o del representante.	Verificación de la instalación del equipo.	Pruebas de las funciones del equipo.	Controles de desempeño

Fuente: Cerra et al., s.f.

Garantía de la Calidad

La Garantía de la Calidad se define como el conjunto de medidas que deben adoptarse, con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados. Por lo tanto, para que pueda cumplir con esto, la Garantía de Calidad debe incorporar las BPM y otros códigos relacionados, tales como la Buena Práctica de Laboratorio (BPL) y la Buena Práctica Clínica (BPC), incluyendo el diseño y el desarrollo del producto. (DIGEMID, 1999).

Requisitos de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)

Las Buenas Prácticas de Manufactura son un conjunto de lineamientos y regulaciones que tienen actividades relacionadas entre sí, las cuales están destinadas a garantizar que los productos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requerida para su uso. A las BPM también se les conoce como un conjunto de instrucciones o procedimientos operacionales, que tienen que ver con la prevención y control de la ocurrencia de peligros de contaminación, asegurando, así, la calidad del producto. (Parra, 2015).

Por lo general, estas prácticas están relacionadas con el desarrollo y cumplimiento de nuevos hábitos de Higiene y de Manipulación, las cuales deben ser adaptadas tanto para el personal involucrado en los procesos, como para las instalaciones donde se efectúa el proceso y los equipos utilizados para hacer un producto, y son muy importantes también para la selección de los proveedores. A las Buenas Prácticas de Manufactura se les conoce como el eslabón inicial en la cadena de la calidad, por lo que cualquier empresa, que aspire a competir en los mercados de hoy, deberá tener como objetivo primordial la búsqueda y aplicación de un sistema de aseguramiento de la calidad de sus productos. (Parra, 2015).

Según DIGEMID, 1999, en el artículo “Manual de buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos”, menciona que las BPM exigen:

- a.) Que todos los procesos de fabricación estén claramente definidos, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia y que demuestren que pueden fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad requerida para cumplir con las especificaciones.
- b.) Que se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos.
- c.) Que se disponga de todos los medios necesarios incluyendo los siguientes:

- i.) Personal adecuadamente calificado y capacitado;
 - ii.) Infraestructura y espacio apropiados;
 - iii.) Equipos y servicios adecuados;
 - iv.) Materiales, contenedores y etiquetas correctas;
 - v.) Procedimientos e instrucciones aprobados;
 - vi.) Almacenamiento y transporte apropiados; y
 - vii.) Personal, laboratorios y equipos suficientes para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la Gerencia de Producción.
- d.) Que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a las instalaciones disponibles;
 - e.) Que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos;
 - f.) Que se mantengan registros (en forma manual o por medio de instrumentos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas. Cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente;
 - g.) Que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles;
 - h.) Que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de la calidad;
 - i.) Que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de distribución o de venta; y
 - j.) Que se estudie toda queja contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan.

Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)

Según el Ministerio de Salud de Perú (MINSA) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (2017), en el artículo “Buenas Prácticas de Laboratorio para control

de calidad en la Industria Farmacéutica”, definen las Buenas Prácticas de Laboratorio como el conjunto de reglas, procedimientos operaciones y prácticas establecidas y promulgadas por organismos como: **OCDE, FDA y la OMS**, que se consideran de cumplimiento obligatorio, para asegurar la calidad e integridad de los datos producidos en diversos procesos de laboratorio, y que tiene que tener como objetivo:

- Asegurar la calidad e integridad de los datos de los ensayos analíticos.
- Permitir reconstruir los ensayos analíticos.
- Resultados confiables dan lugar a productos farmacéuticos de la calidad establecida.
- Permiten que los datos fueran comparables sin importar donde fueran generados.



Aspectos cubiertos por las BPL



REUNIÓN TÉCNICA “INSPECCIONES DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA Y AUTORIZACIONES SANITARIAS DE LABORATORIOS NACIONALES”

Figura 3. Aspectos que cubren las Buenas Prácticas de Laboratorio

Fuente: DIGEMID, 2017.

Pruebas específicas para cada equipo

Según indica la Organización Mundial de la Salud (2012), en el apéndice 4 del artículo “Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de microbiología farmacéutica”, el cual menciona ejemplos de calificación y monitoreo de equipos en la figura 4 de este documento.

Sin embargo, hay que tener presente que esta información se provee como ejemplo, y la frecuencia de las calificaciones y monitoreo deben basarse en la necesidad, tipo, desempeño previo y criticidad del equipo.

Tipo de equipo	Requisito	Frecuencia sugerida
Equipo con temperatura controlada (incubadoras, baños, refrigeradores, congeladores)	• Establecer estabilidad y uniformidad de la temperatura	• Inicialmente, cada 2 años y después de una reparación/modificación
	• Monitorear la temperatura	• Diariamente/cada vez que se usan
Hornos esterilizantes	• Establecer estabilidad y uniformidad de la temperatura	• Inicialmente, cada 2 años y después de una reparación/modificación
	• Monitorear la temperatura	• Cada vez que se usan
Autoclaves	• Establecer las características de cargas/ciclos	• Inicialmente, cada 2 años y después de una reparación/ modificación
	• Monitorear la temperatura/presión/ tiempo	• Cada vez que se usan

Figura 4. Ejemplos de Calificaciones y monitoreo de equipos del laboratorio de microbiología de una Industria Farmacéutica

Fuente: OMS, 2012.

Autoclave

Parámetros a medir para la Calificación de Operación-Desempeño

Según lo expuesto por el Laboratorio Farmacéutico Costarricense (2019), en el protocolo de Calificación de Operación-Desempeño del Autoclave PAUT-03 se tiene una breve explicación de los parámetros a medir, para la calificación de este equipo.

Las pruebas realizadas para la Calificación de Operación del equipo corresponden a la evaluación de las funciones operativas necesarias por parte del equipo para su

correcto funcionamiento para asegurar la veracidad de los datos obtenidos de las esterilizaciones de los productos o materiales en donde se utilice el equipo.

Dentro de estas pruebas se consideran las condiciones normales de uso del equipo. Las pruebas y los criterios de aceptación de estas se encuentran relacionadas con la operación del equipo, y los requerimientos de mantenimiento del equipo, así como los sistemas auxiliares que el equipo posea.

La prueba de esterilización por medio de autoclavado (por generación de vapor), está establecida, según la Farmacopea de referencia (USP y BP), a 121 °C, durante 15 min. Estos parámetros definen las pruebas realizadas al equipo.

-Exactitud de tiempo: Esta prueba pretende demostrar que el tiempo del ciclo de autoclavado coincide con lo especificado para dicha prueba, esta prueba debe estar dentro de los límites de desviación aceptables, en este caso, no mayores a 10 segundos. La medición de duración del ciclo se verifica con un termómetro calibrado.

-Desempeño térmico: Para que el proceso de esterilización tenga resultados que sean efectivos, los materiales deben entrar en contacto con vapor de agua que ha alcanzado los 121 °C. La saturación de vapor en la cámara debe ser la suficiente para lograr alcanzar esta temperatura. Las cintas termo-sensibles, de calidad adecuada, permiten comprobar que se alcanzó la temperatura requerida, además, de que la distribución de calor en la cámara permite que el vapor esté en contacto en todas las zonas de la bandeja. Un indicador hace aparecer en la cinta unas rayas de color negro, al llegar a la temperatura requerida.

-Desafío de esterilización: Esta prueba es definitiva, ya que la misma permite determinar si el proceso de esterilización por medio de autoclave ha sido efectivo y se ha logrado eliminar las bacterias termofílicas, las cuales son las más difíciles de exterminar de acuerdo a su resistencia a temperaturas altas. Dicha prueba se desarrolla utilizando dos variables adicionales de complejidad: 1) la ampolla no entra en contacto directo con el vapor, se coloca en un frasco de 100 mL, lleno de agua hasta 80 mL. 2) Las muestras se distribuyen dentro de la bandeja en el centro y las esquinas, logrando así cubrir los espacios críticos de la bandeja que se introduce en la cámara.

Incubadora

Parámetros a medir para la Calificación de Operación-Desempeño

Según lo expuesto por el Laboratorio Farmacéutico Costarricense (2019), en el protocolo de Calificación de Operación-Desempeño de los Hornos Incubadores (PHOR-01, PHOR-02, PHOR-07, PHOR-15), se tiene una breve explicación de los parámetros a medir para la calificación de este equipo. Hay que hacer mención que lo abajo citado corresponde al protocolo de Operación-Desempeño del PHOR-01, por lo que se muestran sus rangos de trabajos; sin embargo, la única diferencia entre un horno y otro son los códigos y rangos de operación.

Este protocolo de calificación incluye pruebas que aplican al Horno de Incubación PHOR-01, ubicado en el Laboratorio de Microbiología. Se le realizan las pruebas en condiciones normales de uso.

En este protocolo no se incluyen pruebas de instalación o de funcionamiento de ningún otro equipo.

Las temperaturas seleccionadas, cubren los rangos normales de trabajo para este equipo, considerando un rango de tolerancia de ± 2.5 °C.

En esta Calificación se realizará la prueba de mapeo de temperatura con el equipo configurado en el rango de temperatura de trabajo normal (32 °C). Se colocarán 10 sensores de temperatura reprogramables en el interior del horno incubador, en cada una de las bandejas, ubicados como se describe en el apartado “Pruebas”. Estos sensores recolectarán los datos de temperatura cada 10 min, durante 24 horas.

Equipo y Requisitos de instrumentos de Calificación

Calibración

La calibración se conoce como un conjunto de operaciones, capaces de establecer bajo qué condiciones específicas se hacen, y la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente pesada) y los registros y/o control, o los valores representados por una medición del material, y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia.

Para esta acción, es preciso establecer los límites de aceptación de los resultados de las mediciones. (DIGEMID 1999).

Cabe mencionar que todos los equipos o instrumentos deben estar calibrados frente a instrumentos u equipos-patrón; dentro de los equipos que refieren tener que estar calibrados están todos los instrumentos de control, de registro, de referencia visual y de seguridad operativa del esterilizador, y de todo el equipamiento accesorio para el buen funcionamiento del equipo. Para todas las calibraciones realizadas debe tenerse un registro, en el cual se indiquen claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración, y las fechas en que debe efectuarse una recalibración. (DIGEMID 1999).

Equipos usados para la calificación de los equipos

Cronómetro: instrumento utilizado para verificar y medir el intervalo de tiempo, el cual es definido como el lapso de tiempo entre dos eventos; en las industrias es utilizado principalmente para verificar el tiempo de trabajo de un equipo en funcionamiento. (Autoría propia, 2019).

Termohigrómetro: es un instrumento electrónico que, en su versión más básica, es capaz de medir y muestrear la temperatura (T) y humedad relativa (HR) de una instalación u equipo, para verificar que este se encuentre trabajando en el rango especificado y esté dentro de las especificaciones indicadas. (Autoría propia, 2019).

Multímetro: un multímetro es un instrumento que permite medir directamente magnitudes eléctricas activas, como corrientes y diferencia de potenciales, o pasivas como resistencias, capacidades y otras. Las medidas pueden realizarse para corriente continua o alterna. El funcionamiento se basa, principalmente, en la utilización de un galvanómetro, que se emplea para poder medir cada una de las magnitudes eléctricas, pero para eso el galvanómetro se debe completar con un determinado circuito eléctrico, que depende también de dos características del galvanómetro, que son: la resistencia interna (R_i) y la inversa de la sensibilidad.

Cintas termo-sensibles: la cinta termo-sensible es cinta adhesiva con un indicador químico que adquiere un color café oscuro o negro cuando se exponen a un proceso de

esterilización a vapor como el que provee el autoclave. También se puede usar para el control de exposición debido al uso de estos indicadores químicos externos para distinguir paquetes procesados, de los no procesados, también cabe mencionar que se adhiere fácilmente a envolturas de tela, tela tratada, material no tejido, papel y plástico y el adhesivo sirve para sellar los paquetes de manera segura, y es fácil de remover (Ficha Técnica de cinta para autoclave 3M (s.f)).

Ampollas Bioindicadoras: las ampollas Bioindicadoras están compuestas por caldo nutritivo, azúcar, un indicador de pH, así como esporas de *Geobacillus stearothermophilus* (de esporulación optimada) como organismo de ensayo apatógeno. La termorresistencia de estas ampollas está ajustada de tal manera que dichas esporas, mediante el calentamiento con vapor a presión, tras 15 minutos a no menos, de $121^{\circ}\pm 0,5$ °C (245 kPa), experimentan una destrucción total. (Merck 2012).

Cabe mencionar que, a una temperatura más baja o tiempo de acción más breve, las esporas sobreviven, al menos parcialmente. Después de haber tenido lugar el autoclavado de las ampollas, se controla el éxito de la esterilización, mediante incubación de las ampollas por 24-48 horas. En el caso de que no exista crecimiento de *Geobacillus stearothermophilus*, queda demostrada una esterilización suficiente y eficiente, mientras que la existencia de crecimiento indica una esterilización insuficiente. (Autoría propia, 2019).

Si la esterilización es suficiente, las esporas de *Geobacillus stearothermophilus* quedan destruidas, y esto se demuestra porque el color del contenido de las ampollas permanece de rojo a violeta rojizo y transparente. Por el contrario, si se da el caso de una esterilización insuficiente, las esporas de *Geobacillus stearothermophilus* sobreviven, y el contenido de las ampollas muestra generalmente, ya dentro de 24 horas de incubación, un viraje de color de violeta hacia amarillo o amarillo-naranja, por la formación de ácido, como consecuencia de la fermentación del azúcar, así como una turbidez levemente debida al crecimiento. (Autoría propia, 2019).

MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la investigación

El **enfoque cuantitativo** utiliza la recolección y el análisis de datos para contestar preguntas de investigación y probar hipótesis establecidas previamente, y confía en la medición numérica, el conteo y, frecuentemente, en el uso de la estadística, para establecer con exactitud patrones de comportamiento en una población. (Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P., 2004).

El **enfoque cualitativo**, con frecuencia, se basa en métodos de recolección de datos sin medición numérica, como las descripciones y las observaciones. Por lo regular, las preguntas e hipótesis surgen como parte del proceso de investigación y este es flexible, y se mueve entre los eventos y su interpretación, entre las respuestas y el desarrollo de la teoría. Su propósito consiste en “reconstruir” la realidad, tal y como la observan los actores de un sistema social previamente definido. (Hernández, 2004).

Esta investigación es de carácter cuali-cuantitativo o mixto, ya que abarca los dos tipos de enfoques, ya que reúne las características de ambos enfoques, al tener una recolección de datos que se van a obtener a través de pruebas que van a calificar los equipos del laboratorio de microbiología, que se van a analizar para ver si cumplen con los requisitos o regulaciones dispuestas en las BPM y BPL e, igualmente, se va a reconstruir la realidad expuesta por los entes regulatorios, como OMS, RTCA, ICH, USP, MINSA de Costa Rica y Perú.

Diseño metodológico

Investigación transeccional o transversal

Los diseños de investigación transeccional o transversal son las investigaciones que recolectan datos en un solo momento, en un tiempo único o específico. Su propósito es describir variables y analizar su incidencia e interrelación en un momento dado (o describir comunidades, eventos, fenómenos o contextos). (Hernández, 2004).

Se presenta un tipo de investigación transeccional o transversal, ya que los datos de la calificación, que se van a recolectar, van a ser obtenidos a través de pruebas aplicadas a los equipos, durante la estadía o duración del internado en la Industria Farmacéutica, delimitando, así, estos datos a un tiempo específico del presente año.

También, cabe destacar que esta investigación es de carácter analítico, experimental y observacional, ya que todos los datos obtenidos se van a conseguir por pruebas experimentales a los equipos para retar, y verificar su correcto funcionamiento de acuerdo con lo observado en lo expuesto en los reglamentos de BPM y BPL, y todos estos datos se van analizar para ver si los equipos pasan las pruebas.

Operacionalización de Variables

Tabla 2. Tabla de operacionalización de variables

Objetivo	Variabes	Definición conceptual	Definición operacional	Instrumentos
Compilar información que permita determinar las pruebas para la ejecución de las pruebas de un protocolo de calificación de instalación, operación y desempeño para los equipos (autoclave e incubadoras) del área de	Pruebas de un protocolo de calificación.	Procedimientos a seguir para poder elaborar un protocolo.	Lineamientos Regulaciones BPM y BPL.	Requerimiento técnico estandarizado.
	Protocolos de Instalación, Operación-Desempeño.	Guía o procedimiento para la ejecución de pruebas de calificación de los equipos.	Lineamientos. Parámetros.	Requerimiento técnico estandarizado.

laboratorio de microbiología.	Laboratorio de Microbiología.	Área del laboratorio encargada de realizar pruebas microbiológicas en una industria farmacéutica.	Lineamientos BPL. Regulaciones.	Requerimiento técnico estandarizado.
Calificar la instalación de los equipos (autoclave e incubadoras) para corroborar el cumplimiento de los requerimientos de usuario y BPM/BPL.	Calificación de instalación de los equipos.	Documento, que permita realizarles las calificaciones a los diferentes equipos.	Variables de operación de equipo.	Requerimiento técnico estandarizado.
	Requerimientos de usuario.	Parámetros propuestos por el fabricante del equipo para trabajar de forma adecuada dentro del rango de operación.	Rango de operación de los equipos.	Requerimiento técnico estandarizado.
	Requisitos de BPM y BPL.	Regulaciones a seguir, para poder cumplir con los requisitos impuestos por los entes reguladores.	Regulaciones. Validaciones. RTCA. OMS.	Requerimiento técnico estandarizado.
Calificar la operación/desempeño de los equipos (autoclave e incubadoras) para corroborar el cumplimiento de los	Calificación de Operación-Desempeño.	Pruebas que reten la operación y desempeño del equipo.	Pruebas de calificación. Calibraciones de instrumentos de medición.	Requerimiento técnico estandarizado.
	Ejecución de ejercicios de calificación.	Pruebas descritas en los protocolos capaces de retar	Exactitud de Tiempo.	Requerimiento técnico estandarizado.


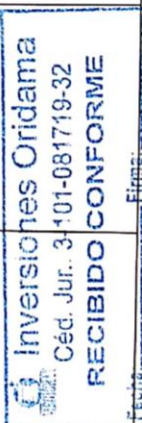

requerimientos de usuario y BPM/BPL.		a los equipos, para verificar su correcto funcionamiento.	Desempeño térmico. Desafío de Esterilización. Mapeo de temperaturas.	
--------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------	--


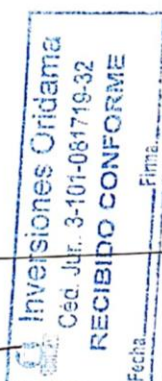
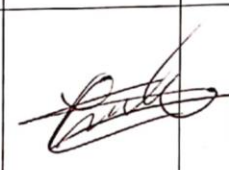
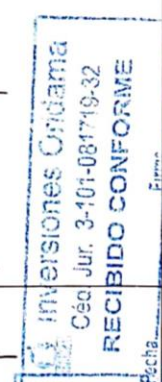

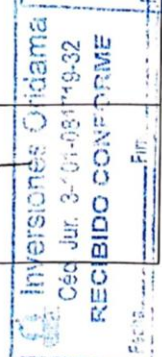


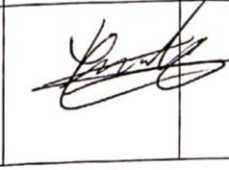

Criterios de inclusión y exclusión


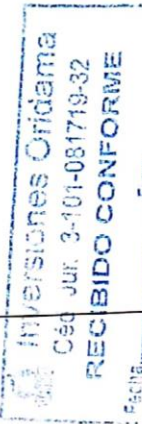

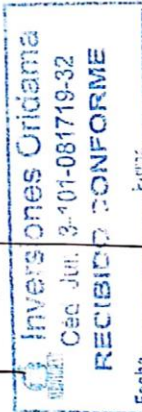
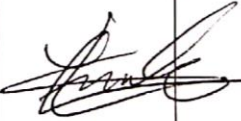

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión

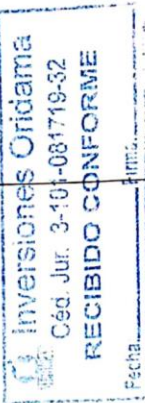

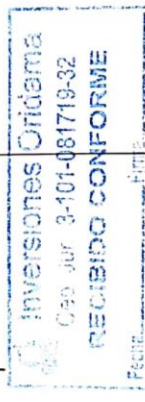

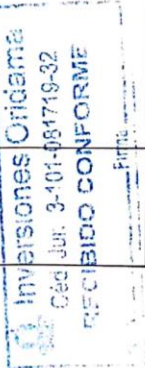


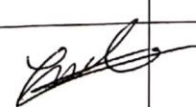

Criterios	Características
Criterios de inclusión.	Se van a incluir o tomar en cuenta todos los artículos oficiales que tengan que tengan relación o estén ligados con las BPM y BPL de los distintos entes reguladores como: OMS, RTCA, ICH, USP, MINSA de C.R. y Perú. También, todos aquellos artículos que tengan relación con lo que es esterilización, autoclave, incubadoras y pruebas de calificación, y que ayuden de cierta forma a desarrollar la investigación.
Criterios de exclusión.	Artículos que no sean de fuentes totalmente confiables, o que no sean de relevancia para la investigación, como artículos de validaciones analíticas, control de calidad de otros equipos o validaciones de limpieza.


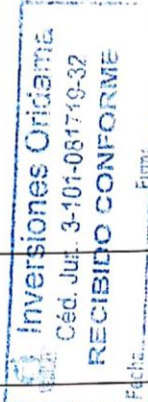



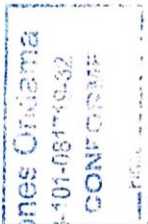



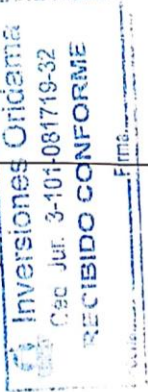
Plan de trabajo


Plan de Trabajo					
Fecha de inicio	05-11-2018	Fecha de término	30-06-2019		
Nombre del pasante	Yohan Martín Fallas Brenes				
Nombre del proyecto					
Calificación de instalación, operación y desempeño del equipo (autoclave e incubadoras) del área de laboratorio de microbiología en una industria farmacéutica.					
Objetivo General	Implementar un protocolo para el establecimiento de un método de calificación de los equipos tanto en instalación, operación, como desempeño del laboratorio de microbiología en una industria farmacéutica costarricense.				
Objetivos Específicos	<ul style="list-style-type: none"> • Compilar métodos de elaboración de protocolos para la creación de un protocolo de calificación de instalación, operación y desempeño para cada equipo a calificar del área de laboratorio de microbiología. • Validar un método de calificación que rete al funcionamiento de los equipos, para corroborar si cumplen con los requisitos de BPM y BPL. • Evaluar la adaptabilidad de los protocolos de calificación a la realidad de los equipos de acuerdo con la ejecución de los ejercicios de calificación. 				
Resultados esperados					
Actividad	Fecha	Recursos	Resultados	Firma del Encargado	Sello de la Institución
Capacitación de elaboración de Protocolos y de Calificaciones por parte de la empresa.	05-11-2018	Computadora Videobeam.	Conocimiento de los puntos que se deben agregar al protocolo.		
Búsqueda y Revisión de documentos anteriores. (Protocolos anteriores, PMV, Manuales de los equipos).	(12/19/26)-11-2018	Computadora.	Documentación revisada y seleccionada para guía de los nuevos protocolos de calificación.		

Búsqueda de los requisitos de BPM y BPL.	(3/5)-12-2018	Computadora Guías de OMS, RTCA, ICH y MINSAs.	Se obtuvieron los requisitos, con los que debe cumplir una industria, para cumplir con lo establecido, y también los requisitos con los que deben cumplir los equipos, para que el laboratorio esté certificado con BPM y BPL.		
Búsqueda de Documentos relacionados con las calificaciones.	(10/12)-12-2018	Computadora. Guías de equipos de microbiología. Guías de OMS, RTCA, ICH y MINSAs.	Se obtuvieron los parámetros críticos, que deben ser calificados para cada equipo.		
Comienzo de la elaboración del protocolo de calificación de Instalación y Operación-Desempeño del Autoclave PAUT-03.	21-01-2019 al 06-02-2019	Computadora. Documentos anteriores de la industria. Guías de equipos de microbiología Guías de OMS, RTCA, ICH y MINSAs.	Se terminó el protocolo, y se mandó a revisión, con los encargados de la industria.		
Revisión del marco teórico, y adición de los puntos más importantes de las diferentes guías.	11-02-2019 al 18-02-2019	Guías de calificación. Computadora.	-		
Agregar información acerca del PMV y las calificaciones, como la documentación y	20-02-2019	Computadora.	-		

pruebas requeridas para lo mismo.					
Elaboración del protocolo de calificación de Instalación y Operación- Desempeño del Horno Incubador PHOR-01. Comienzo de las pruebas de calificación de instalación del Autoclave PAUT-03.	25-02-2019 al 04-03-2019	Computadora. Documentos relacionados e importantes. Para el correcto funcionamiento del equipo.	Las pruebas fueron conformes con respecto al criterio de aceptación, indicado en el protocolo.		
Comienzo de las pruebas de calificación de Operación- Desempeño del Autoclave PAUT-03.	11-03-2019	Frascos de vidrio. Agua estéril. Bandejas planas. Cinta termo-sensible. Ampollas Bioindicadoras (Sterikon plus). Cronómetro. Marcador. Autoclave. Probeta. Incubadora a 60 °C.	Las tres pruebas dieron resultados, dentro de las especificaciones requeridas y establecidas en el protocolo.		
Comienzo de las pruebas de calificación de instalación del Horno Incubador PHOR-01.	18/20-03-2019	Computadora. Documentos relacionados e importantes para el correcto funcionamiento del equipo.	Las pruebas fueron conformes con respecto a lo establecido en el protocolo.		
Comienzo de la prueba de calificación	27-03-2019	Termohigrómetros. Minitab 18.	Las tres repeticiones de		

de Operación- Desempeño del Horno Incubador PHOR-01.		Computadora.	esta prueba dieron resultados conformes, según lo establecido en el criterio de aceptación del protocolo.		
Elaboración del protocolo de calificación de Instalación y Operación- Desempeño del Horno Incubador PHOR-02.	(01/03)-04- 2019	Computadora. Documentos relacionados e importantes para el correcto funcionamiento del equipo.	Se terminó el protocolo, y se mandó a revisión, con los encargados de la industria.		
Elaboración del protocolo de calificación de Instalación y Operación- Desempeño del Horno Incubador PHOR-07.	(08/10)-04- 2019	Computadora. Documentos relacionados e importantes para el correcto funcionamiento del equipo.	Se terminó el protocolo. Y se mandó a revisión. Con los encargados de la industria.		
Elaboración del protocolo de calificación de Instalación y Operación- Desempeño del Horno Incubador PHOR-15. Comienzo de la prueba de calificación de Instalación del Horno Incubador PHOR-02.	(22/24)-04- 2019	Computadora. Documentos relacionados e importantes para el correcto funcionamiento del equipo.	Se terminó el protocolo, y se mandó a revisión, con los encargados de la industria. Las pruebas fueron conformes, con respecto al criterio de aceptación indicada en el protocolo.		
Comienzo de la prueba de calificación de Operación-	29-04-2019	Termohigrómetros. Minitab 18. Computadora.	Las tres repeticiones de esta prueba dieron		

Desempeño del Horno incubador PHOR-02.			resultados conformes, según lo establecido en el criterio de aceptación del protocolo.		
Continuación de marco teórico y metodológico.	08-05-2019	Computadora.	-		
Comienzo de la prueba de calificación de Instalación del Horno Incubador PHOR-15.	14-05-2019	Computadora. Documentos relacionados e importantes, para el correcto funcionamiento del equipo.	Se terminó el protocolo, y se mandó a revisión, con los encargados de la industria. Las pruebas fueron conformes, con respecto al criterio de aceptación indicada en el protocolo.		
Comienzo de la prueba de calificación de Operación- Desempeño del Horno Incubador PHOR-15. Comienzo de la prueba de calificación de Instalación del Horno Incubador PHOR-07.	21-05-2019	Termohigrómetros. Minitab 18. Computadora.	Las tres repeticiones de esta prueba dieron resultados conformes, según lo establecido en el criterio de aceptación del protocolo.		
Comienzo de la prueba de calificación de Operación- Desempeño del Horno Incubador PHOR-07.	27-05-2019	Termohigrómetros. Minitab 18. Computadora.	Las tres repeticiones de esta prueba dieron resultados conformes, según lo establecido en el criterio de		

			aceptación del protocolo.		
Entrega de todos los protocolos de calificación de Instalación y operación-Desempeño de los equipos calificados a la encargada de jefatura de Control de calidad.	03-06-2019	Documentos. Computadora.	-		
Revisión total del documento.	30-06-2019	Computadora	-		

Nota: Durante el tiempo en el que se realizaron estas actividades del proyecto, también se colaboró con las diferentes actividades de la empresa y, a partir de enero, se comenzó con la elaboración del trabajo escrito del Internado.

Pruebas de Calificación de Instalación del Autoclave PAUT-03

Para la Calificación de instalación del autoclave, se van a realizar varias pruebas, las cuales van a determinar si este equipo está correctamente instalado y es seguro al usar para el operador. Dentro de las pruebas, se tienen 5:

Prueba 1. Inspección general del equipo

Tabla 4. Especificaciones de la prueba 1 de Calificación de Instalación del autoclave

Prueba	1
Objetivo	El objetivo de esta prueba es verificar, por medio de una revisión visual, que el equipo no presente daños, que esté nivelado y que la puerta abra y cierre normalmente.

Criterio de aceptación	No se presentan daños, torceduras o anomalías en la instalación del equipo.
-------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------

Prueba 2. Revisión de la inclusión del Equipo en el Sistema de Mantenimiento

Tabla 5. Especificaciones de la prueba 2 de Calificación de Instalación del autoclave

Prueba	2
Objetivo	Verificar que el AUTOCLAVE PAUT-03 ha sido identificado adecuadamente e ingresado al sistema de mantenimiento de equipos del área de microbiología.
Criterio de aceptación	El AUTOCLAVE PAUT-03 se encuentra registrado en el formulario F-GR-22 PROGRAMA DE MANTENIMIENTO DE EQUIPO anual. Además, se documentó el último mantenimiento efectuado al equipo.

Prueba 3. Verificación de lista de repuestos y accesorios

Tabla 6. Especificaciones de la prueba 3 de Calificación de Instalación del autoclave

Prueba	3
Objetivo	Comprobar que la lista de repuestos se encuentra documentada para AUTOCLAVE PAUT-03 .
Criterio de aceptación	El documento F-GR-51 LISTA DE PARTES Y REPUESTOS DE EQUIPO para el AUTOCLAVE PAUT-03 se encuentra dentro del Sistema de Gestión de Calidad del Laboratorio Farmacéutico

	Costarricense. Dicha lista de repuestos está actualizada respecto a cantidad, disponibilidad, y los repuestos se encuentran en un estado adecuado para su uso.
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Prueba 4. Instalación eléctrica del Equipo

Tabla 7. Especificaciones de la prueba 4 de Calificación de Instalación del autoclave

Prueba	4
Objetivo	Determinar si el AUTOCLAVE PAUT-03 cuenta con los requerimientos eléctricos necesarios para su correcta instalación.
Criterio de aceptación	Que la zona, donde se utiliza el AUTOCLAVE PAUT-03 , presente una conexión de suministro eléctrico, con un voltaje entre 110 V con una variación del $\pm 20\%$.

Prueba 5. Instalación del Equipo

Tabla 8. Especificaciones de la prueba 5 de Calificación de Instalación del autoclave

Prueba	5
Objetivo	Determinar si el AUTOCLAVE PAUT-03 es accionable de forma adecuada, para su uso en la zona de utilización designada.
Criterio de aceptación	En la zona, donde se utiliza el AUTOCLAVE PAUT-03 , el equipo es accionable, y puede realizar la función de esterilización y destrucción de materiales.

Pruebas de Calificación de Operación-Desempeño del Autoclave PAUT-03

Para la calificación de Operación-Desempeño de este equipo se van a realizar 3 pruebas, en las cuales se van a retar distintos parámetros para ver si cumple con los rangos de operación establecidos. Dentro de esas pruebas están:

Prueba 1. Exactitud de tiempo

Tabla 9. Especificaciones de la prueba 1 de Calificación de Operación-Desempeño del autoclave

Prueba	1
Objetivo	El objetivo de esta prueba es verificar que el temporizador del autoclave opera de manera correcta.
Procedimiento a seguir	<ol style="list-style-type: none"> 1) Prepare el cronómetro en cero. 2) Acondicione el autoclave con el nivel de agua requerido. 3) Cierre la puerta del autoclave. 4) Accione el proceso de autoclavado en el aparato. 5) Active el cronómetro cuando se active el temporizador del autoclave. 6) Registre los datos en la Tabla 2.6 del protocolo o en la tabla 23 del presente documento. 7) Realice la prueba por triplicado.
Criterio de aceptación	Cada uno de los 3 ciclos de autoclavado deben durar 15 min 00 segundos \pm 10 segundos.
Instrumentos de Prueba	Cronómetro Trazable

Prueba 2. Desempeño térmico

**Tabla 10. Especificaciones de la prueba 2 de Calificación de Operación-
Desempeño del autoclave**

Prueba	2																				
Objetivo	El objetivo de esta prueba es verificar que la temperatura, dentro de la cámara del PAUT-03 , es la correcta, según el indicador, y se distribuye de manera uniforme para el correcto desempeño.																				
Procedimiento a seguir	<p>1) Cargue la bandeja del autoclave con sus condiciones frontera; esto quiere decir, con 18 frascos, para el proceso de esterilización con todo su contenido lleno de agua (80 mL).</p> <p>2) La distribución de los frascos en la bandeja del equipo se representa en el siguiente diagrama:</p> <table border="1" data-bbox="479 787 1372 1008"> <tr> <td rowspan="3"><i>Frente</i></td> <td>1</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>10</td> <td>13</td> <td>16</td> <td rowspan="3"><i>Fondo</i></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>5</td> <td>8</td> <td>11</td> <td>14</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>6</td> <td>9</td> <td>12</td> <td>15</td> <td>18</td> </tr> </table> <p>3) Coloque cinta termo-sensible en la tapa de cada uno de los 18 frascos.</p> <p>4) Acondicione el autoclave con el nivel de agua requerido.</p> <p>5) Corra un ciclo de esterilización estándar.</p> <p>6) Anote los resultados de la cinta termo-sensible en la tabla 2.7 del protocolo, o en la tabla 24 del presente documento.</p> <p>7) Pegue las cintas en una hoja y adjúntelas como anexo 4 del protocolo.</p> <p>8) Realice tres repeticiones de la prueba.</p>	<i>Frente</i>	1	4	7	10	13	16	<i>Fondo</i>	2	5	8	11	14	17	3	6	9	12	15	18
<i>Frente</i>	1		4	7	10	13	16	<i>Fondo</i>													
	2		5	8	11	14	17														
	3	6	9	12	15	18															
Criterio de aceptación	Todas las cintas (sin excepción) colocadas en los frascos, de las tres pruebas, deben presentar rayas negras.																				
Instrumentos de Prueba	-Frascos con tapa de 100 mL, con 80 mL de agua. Cintas termo-sensibles.																				

Prueba 3. Desafío de esterilización

**Tabla 11. Especificaciones de la prueba 3 de Calificación de Operación-
Desempeño del autoclave**

Prueba	3																				
Objetivo	El objetivo de esta prueba es verificar la capacidad de esterilización del autoclave, por medio de la utilización de bioindicadores.																				
Procedimiento	<p>1) Mantenga las ampollas en refrigeración, como lo indica el fabricante, hasta el momento en que va a realizar el proceso de autoclavado.</p> <p>2) Cargue la bandeja del autoclave con sus condiciones frontera; esto quiere decir con 18 frascos, para el proceso de esterilización con todo su contenido lleno de agua (80 mL). Identifíquelos adecuadamente.</p> <p>3) La distribución de los frascos en la bandeja del equipo se representa en el siguiente diagrama:</p> <table border="1" data-bbox="493 835 1370 1056"> <tr> <td rowspan="3">Frente</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>10</td> <td>13</td> <td>16</td> <td rowspan="3">Fondo</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>5</td> <td>8</td> <td>11</td> <td>14</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>6</td> <td>9</td> <td>12</td> <td>15</td> <td>18</td> </tr> </table> <p>4) Coloque una ampolla en los frascos ubicados en las posiciones 1, 3, 8, 11, 16 y 18 (cuadros sombreados).</p> <p>5) Acondicione el autoclave con el nivel de agua requerido</p> <p>6) Corra un ciclo de esterilización estándar.</p> <p>7) Una vez finalizado el proceso de esterilización, se retiran las ampollas y se incuban durante 24 horas, a una temperatura de $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.</p> <p>8) Elabore la prueba por triplicado, para tres grupos de ampollas diferentes.</p> <p>9) Anote los resultados de las tres pruebas en la tabla 2.8 del protocolo de calificación o en la tabla 25 del presente documento.</p>	Frente	1	4	7	10	13	16	Fondo	2	5	8	11	14	17	3	6	9	12	15	18
Frente	1		4	7	10	13	16	Fondo													
	2		5	8	11	14	17														
	3	6	9	12	15	18															
Criterio de aceptación	Las 6 ampollas de cada una de las 3 réplicas de ciclos de esterilización, luego de incubadas por no más de 48 horas, quedarán de color rojo-violeta, si el proceso de esterilización es adecuado. Si se suscita el caso de que las ampollas no quedan adecuadamente esterilizadas, se tornan de color amarillo-naranja luego de 24 horas. Si alguna de las ampollas que se sometió al proceso de esterilización da con crecimiento, la prueba no es conforme.																				
Instrumentos de Prueba	-Frascos con tapa de 100 mL, con 80 mL de agua. - Estándar Bioindicador. Marca: _____. -Lote: _____																				

Prerrequisitos para la Calificación de Instalación y Operación-Desempeño de los Hornos Incubadores (PHOR-01, PHOR-02, PHOR-07, PHOR-15)

Todo el personal involucrado en las actividades de calificación debe estar apropiadamente entrenado en los procedimientos relacionados con el equipo y su funcionamiento.

Documentación de los Procedimientos

Tabla 12. Especificaciones de los prerrequisitos 1 para la Calificación de Instalación, Operación-Desempeño de los Hornos Incubadores

Prerrequisito	1
Objetivo	Verificar que todos los documentos involucrados con los hornos incubadores, y que sean necesarios para la calificación, se encuentren disponibles.
Criterio de aceptación	Todos los procedimientos requeridos para la operación del equipo deben ser identificados, y estar disponibles en el Sistema de Gestión de Calidad (SGC).

Instrumentos de Medición

Tabla 13. Especificaciones de los prerrequisitos 2 para la Calificación de Instalación, Operación-Desempeño de los Hornos Incubadores

Pre- requisito	2
Objetivo	Documentar los diferentes instrumentos y equipos, con sus respectivas calibraciones, utilizados para efectuar las mediciones necesarias para esta calificación.
Criterio de aceptación	Todos los instrumentos y equipos de medición utilizados en la calificación de instalación se encuentran registrados y

	calibrados dentro del sistema documental del Laboratorio Farmacéutico Costarricense. Los instrumentos de medición serán utilizados para evaluar la instalación y funcionamiento de los equipos.
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Pruebas de Calificación de Instalación de los Hornos Incubadores (PHOR-01, PHOR-02, PHOR-07, PHOR-15)

Prueba 1. Inspección general del equipo

Tabla 14. Especificaciones de la prueba 1 para la Calificación de Instalación de los Hornos Incubadores

Prueba	1
Objetivo	El objetivo de esta prueba es verificar, por medio de una revisión visual, que el equipo no presente daños, que esté nivelado, y que la puerta abra y cierre normalmente.
Criterio de aceptación	No se presentan daños, torceduras o anomalías en la instalación del equipo.

Prueba 2. Revisión de la instalación eléctrica

Tabla 15. Especificaciones de la prueba 2 para la Calificación de Instalación de los Hornos Incubadores

Prueba	2
Objetivo	Comprobar que la fuente de poder esté conectada a una terminal de 110 v. Realizar la medición, para comprobar la alimentación eléctrica.

Criterio de aceptación	Que el voltaje de la fuente, al que está conectado el equipo, sea de 110 V \pm 20%.
-------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------

Prueba 3. Revisión de la inclusión del Equipo en el Sistema de Mantenimiento

Tabla 16. Especificaciones de la prueba 3 para la Calificación de Instalación de los Hornos Incubadores

Prueba	3
Objetivo	Verificar que el HORNO INCUBADOR a calificar ha sido identificado adecuadamente, e ingresado al sistema de mantenimiento de equipos del área de microbiología.
Criterio de aceptación	El HORNO INCUBADOR se encuentra registrado en el formulario F-GR-22 PROGRAMA DE MANTENIMIENTO DE EQUIPO anual. Además, se documentó el último mantenimiento efectuado al equipo.

Prueba 4. Lista de Repuestos y Accesorios

Tabla 17. Especificaciones de la prueba 4 para la Calificación de Instalación de los Hornos Incubadores

Prueba	4
Objetivo	Comprobar que la lista de repuestos se encuentra documentada para HORNO INCUBADOR a calificar.
Criterio de aceptación	El documento F-GR-51 LISTA DE PARTES Y REPUESTOS DE EQUIPO para el HORNO INCUBADOR a calificar,

	<p>se encuentra documentado dentro del Sistema de Gestión de Calidad del Laboratorio Farmacéutico Costarricense. Dicha lista de repuestos está actualizada respecto a cantidad, disponibilidad, y los repuestos se encuentran en un estado adecuado para su uso.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Pruebas de Operación-Desempeño para los Hornos Incubadores (PHOR-01, PHOR-02, PHOR-07)

Requisito

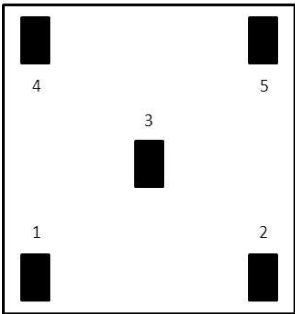
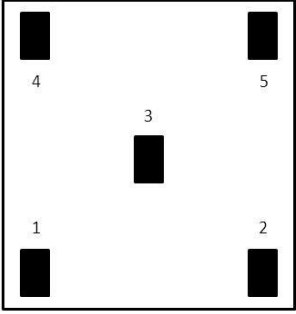
Instrumentos de medición

Tabla 18. Especificaciones de los requisitos 1 para la Calificación de Operación-Desempeño de los Hornos Incubadores

Requisito	1
Objetivo	Identificar y registrar todos los instrumentos y equipos de medición utilizados en esta calificación.
Criterio de aceptación	<p>Todos los instrumentos y equipos de medición utilizados en la Calificación de Operación han sido identificados, y se encuentran calibrados.</p> <p>Se escribe una breve explicación del uso que se le va a dar a cada instrumento o equipo en la calificación.</p>

Prueba 1. Mapeo térmico para comprobar la exactitud de la temperatura

Tabla 19. Especificaciones de la prueba 1 para la Calificación de Operación-Desempeño de los Hornos Incubadores

Prueba	1
Objetivo	<p>Verificar que el Horno mantenga con exactitud la temperatura dentro del rango establecido para cada uno.</p> <p>PHOR-01 ($32 \pm 2,5$ °C).</p> <p>PHOR-02 ($35 \pm 2,5$ °C).</p> <p>PHOR-07 ($43,5 \pm 2,5$ °C).</p>
Procedimiento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Verifique que el indicador del horno incubador esté programado en la temperatura adecuada. 2. Programe los monitores, a través de la interface USB, usando el Software proporcionado por el proveedor de los monitores. La programación incluye los siguientes parámetros: <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de espera antes de la activación: 60 min. • Frecuencia de monitoreo: cada 10 min. • Rango de especificación: ± 2.5 °C de la temperatura de trabajo de cada incubadora. 3. Active los monitores. 4. Coloque en la incubadora los monitores de la siguiente manera: colóquelos en las 2 bandejas; 2 en las esquinas del frente, 1 al centro y 2 en las esquinas del fondo. Las posiciones de los 10 monitores se ilustran en el siguiente diagrama: <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  <p>Bandeja inferior</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Bandeja superior</p> </div> </div>

	<p>5. Después de llegadas las 24 horas, detenga el monitoreo de los dispositivos.</p> <p>6. Abra el software, conecte la interface, descargue e imprima los datos de cada monitor.</p> <p>7. Revise los datos.</p> <p>Nota: hacer 3 repeticiones de esta prueba.</p>
Criterio de aceptación	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de operación de cada incubadora.
Instrumentos de Prueba	Para esta prueba se utilizan sensores de temperatura, descritos en la Tabla 2.3 del protocolo de cada uno de los hornos incubadores, o en las tablas 27, 30 y 33 del presente documento, y son programados para tomar mediciones cada 10 min.

Pruebas de Operación-Desempeño para el Horno Incubador (PHOR-15)

Requisito

Instrumentos de medición

Tabla 20. Especificaciones de los requisitos 1 para la Calificación de Operación-Desempeño del Horno Incubador (PHOR-15)

Requisito	1
Objetivo	Identificar y registrar todos los instrumentos y equipos de medición utilizados en esta calificación.
Criterio de aceptación	<p>Todos los instrumentos y equipos de medición utilizados en la Calificación de Operación han sido identificados, y se encuentran calibrados.</p> <p>Se escribe una breve explicación del uso que se le va a dar a cada instrumento o equipo en la calificación.</p>

Prueba 1. Mapeo térmico para comprobar la exactitud de la temperatura

Tabla 21. Especificaciones de la prueba 1 para la Calificación de Operación-Desempeño del Horno Incubador (PHOR-15)

Prueba	1
Objetivo	Verificar que el horno mantenga con exactitud la temperatura dentro del rango de 20 a 25°C.
Procedimiento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Verifique que el indicador del Horno Incubador PHOR-15 esté programado dentro del rango de temperatura adecuada (20 a 25 °C). 2. Programe los monitores, a través de la interface USB, usando el Software proporcionado por el proveedor de los monitores. La programación incluye los siguientes parámetros: <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de espera antes de la activación: 60 min. • Frecuencia de monitoreo: cada 10 min. • Rango de especificación: 20 a 25 °C. 3. Active los monitores. 4. Coloque en la incubadora los monitores de la siguiente manera: colóquelos en las 2 bandejas y en el suelo de la incubadora; 1 en el frente y 1 en el fondo. Las posiciones de los 6 monitores se ilustran en el siguiente diagrama: <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> </div> 5. Después de llegadas las 24 horas, detenga el monitoreo de los dispositivos. 6. Abra el software, conecte la interface, descargue e imprima los datos de cada monitor. 7. Revise los datos. <p>Nota: hacer 3 repeticiones de esta prueba.</p>
Criterio de aceptación	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de 20 a 25 °C.

Instrumentos de Prueba	Para esta prueba se utilizan sensores de temperatura descritos en la tabla 2.3 del protocolo de calificación, o en la tabla 36 de este documento, programados para tomar mediciones cada 10 min.
Observaciones	

Con el fin de resumir los resultados de las pruebas del mapeo de temperatura de las incubadoras PHOR-01, PHOR-02, PHOR-07 y PHOR-15, se usan distintos gráficos (gráficos de cajas y gráficos de serie de tiempos), los cuales son realizados por medio del programa llamado Minitab 18, el cual es un software estadístico que facilita la realización de estos, y permite resumir la gran cantidad de datos obtenidos en cada mapeo.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Resultados de la compilación de pruebas aplicables a los equipos a calificar

A continuación, en la tabla 22, se puede encontrar un resumen de la compilación de pruebas establecidas en los protocolos y aplicables a los equipos a calificar, de manera que se puedan medir los parámetros críticos de estos.

Tabla 22. Resumen de las pruebas incluidas en los protocolos

EQUIPO/ CALIFICACIÓN	INSTALACIÓN	OPERACIÓN- DESEMPEÑO
Autoclave	Descripción de los parámetros de trabajo del equipo.	Desafío de esterilidad: prueba definitiva, donde se va a evaluar la capacidad del equipo para esterilizar por medio de unas ampollas Bio-indicadoras con bacterias termofílicas.
	Verificación del montaje e instalación del equipo.	Desempeño térmico: en esta prueba lo que se evalúa es la capacidad del equipo, para alcanzar la temperatura adecuada para una esterilización (121°C), y mantener dicha temperatura durante un tiempo determinado.
	Documentación que facilite el manejo e instalación del equipo (manuales de uso,	Exactitud de tiempo: en esta prueba se evalúa más que todo el temporizador del equipo

	instructivos de limpieza, instructivos y lista de repuestos).	contra un cronómetro calibrado, para verificar que esté cumpliendo con el tiempo recomendado para una adecuada esterilización (15 minutos).
	Verificación del voltaje recomendado para cada equipo.	
Horno Incubador	Descripción de los parámetros de trabajo del equipo.	Mapeo de temperatura: Esta prueba está diseñada para hacer mediciones de temperaturas cada 10 minutos por 24 horas con Termohigrómetros, y así poder verificar que estos equipos estén funcionando y mantengan la temperatura dentro del rango de trabajo establecido por el operador.
	Verificación del montaje e instalación del equipo.	
	Documentación que facilite el manejo e instalación del equipo (manuales de uso, instructivos de limpieza, instructivos y lista de repuestos).	
	Verificación del voltaje recomendado para cada equipo.	

Como se mencionó anteriormente, este cuadro es un resumen de las pruebas para calificar los parámetros más críticos del autoclave y las incubadoras, con el fin de demostrar la importancia de cada una de estas pruebas, para medir la eficacia de cada equipo en su área de trabajo.

En la tabla anterior se puede observar que los parámetros más críticos para un autoclave serían los del tiempo, presión y temperatura, ya que, para que este realice su función de esterilización adecuadamente, se necesita que cumpla con estrictas especificaciones, como llegar a temperaturas de 121°C y mantenerla por 15 minutos, que es el tiempo adecuado para una esterilización eficaz por calor húmedo.

También, se puede observar que, para los hornos incubadores, el parámetro más crítico es la temperatura, ya que esta es establecida de acuerdo con las necesidades del laboratorio, por lo que, para calificar este parámetro, es que se recomienda realizar un mapeo de temperatura, para verificar que sí está trabajando dentro del rango determinado.

Resultados de las pruebas de calificación de Instalación del Autoclave PAUT-03

En la siguiente tabla, se muestra un resumen de todas las pruebas aplicadas y establecidas en el protocolo de calificación de instalación del Autoclave PAUT-03.

Tabla 23. Resumen de las pruebas de calificación de Instalación del Autoclave PAUT-03

PRUEBAS	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	CONFORME
Prueba 1. Inspección general del equipo.	Verificar que no existan daños visibles.	El equipo no tiene daños visibles.	SÍ (x) NO ()
	Inspeccionar que el equipo esté nivelado.	El equipo se encuentra nivelado.	SÍ (x) NO ()
	Chequear que la puerta abra y cierre normalmente.	La puerta del equipo funciona correctamente.	SÍ (x) NO ()
Prueba 2. Revisión de la inclusión del equipo en el Sistema de Mantenimiento.	El equipo a calificar se encuentra incluido en el Sistema de Mantenimiento.	El equipo se encuentra dentro del sistema de mantenimiento de la industria.	SÍ (x) NO ()
	Se encuentra activa y actualizada la lista de Repuestos disponible.	La lista actual está vigente y se	SÍ (x) NO ()

Prueba 3. Lista de Repuestos y Accesorios.		encuentra actualizada.	
	Se encuentra disponibles los Repuestos del equipo.	Los repuestos del equipo están disponibles.	SÍ (x) NO ()
Prueba 4. Instalación eléctrica del Equipo.	El equipo se encuentra conectado a un Voltaje (V) adecuado ($110\text{ V} \pm 20\%$).	El voltaje obtenido fue de 122,7 V.	SÍ (x) NO ()
Prueba 5. Instalación del Equipo.	La zona de utilización del equipo es la adecuada.	El equipo se encuentra en una superficie plana dentro del laboratorio de microbiología.	SÍ (x) NO ()
	El equipo se encuentra correctamente instalado.	El equipo funciona adecuadamente, y cuenta con todos los documentos de identificación.	SÍ (x) NO ()

Como se observa en la tabla 23, el equipo cumple con todos los requisitos documentales que se establecen en las pruebas de calificación de instalación; también se comprueba que el equipo está conectado a una fuente de poder con el voltaje adecuado, según lo indican los manuales de instalación y operación del equipo.

Todas las pruebas para la calificación de instalación del Autoclave PAUT-03 fueron conformes, según lo establecido en el protocolo de calificación de instalación, elaborado en la industria farmacéutica, por lo que se considera que este equipo está correctamente instalado y en un área donde su operación es sencilla, y factible para el personal entrenado para su uso.

Resultados de las pruebas de Calificación de Operación-Desempeño del Autoclave PAUT-03

En breve se presentan tres tablas, con los resultados de las pruebas establecidas en el protocolo de calificación de Operación-Desempeño del Autoclave PAUT-03.

Prueba 1. Prueba de exactitud del tiempo

Tabla 24: Resultados Obtenidos en la prueba Exactitud del tiempo del ciclo de esterilización

Medición 1			Medición 2			Medición 3		
Incertidumbre del cronómetro: $\pm 0,037$ segundos								
Tiempo Cronómetro	Diferencia (s)	Cumple (SÍ/NO)	Tiempo Cronómetro	Diferencia (s)	Cumple (SÍ/NO)	Tiempo Cronómetro	Diferencia (s)	Cumple (SÍ/NO)
15:00:50	50 ms	SÍ	15:00:72	72 ms	SÍ	15:00:72	72 ms	SÍ

Con los resultados obtenidos en la prueba de exactitud de tiempo, establecidos en el protocolo de calificación de Operación-Desempeño del Autoclave PAUT-03, se observa que todas las repeticiones de esta prueba fueron conformes, de acuerdo con lo establecido en el criterio de aceptación de la prueba, por lo que se considera que el temporizador de tiempo del equipo funciona correctamente, asegurando, así, un tiempo de esterilización adecuado y su correcto funcionamiento.

Cabe mencionar que, para la medición del tiempo, se utilizó un cronómetro Traceable debidamente calibrado (véase el anexo N° 6), para asegurar que los datos sean reales y confiables.

Prueba 2. Prueba de Desempeño térmico

Tabla 25: Resultados de las pruebas de Desempeño térmico

Cinta	Prueba 1 Color de las rayas	CUMPLE (SÍ/NO)	Prueba 2 Color de las rayas	CUMPLE (SÍ/NO)	Prueba 3 Color de las rayas	CUMPLE (SÍ/NO)
1	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ
2	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ
3	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ
4	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ
5	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ
6	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ
7	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ
8	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ
9	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ
10	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ
11	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ
12	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ
13	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ
14	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ
15	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ
16	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ
17	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ
18	Negras	SÍ	Negras	SÍ	Negras	SÍ

Con los resultados obtenidos en la prueba de desempeño térmico, establecida en el protocolo de calificación de Operación-Desempeño del Autoclave PAUT-03, se observa que las 3 repeticiones de esta prueba fueron conformes, de acuerdo con lo establecido en el criterio de aceptación de la prueba, ya que todas las cintas termo-sensibles muestran rayas de color negro (véase el anexo N° 1), que determina que el equipo está alcanzando la temperatura adecuada para realizar el proceso de esterilización, por lo que se considera que el equipo funciona correctamente, asegurando, así, una temperatura de esterilización adecuada y su correcto funcionamiento.

Prueba 3. Prueba de Desafío de esterilización

Tabla 26: Resultados de las pruebas de Desafío de esterilización

Cinta	Prueba 1 Color	CUMPLE (SÍ/NO)	Prueba 2 Color	CUMPLE (SÍ/NO)	Prueba 3 Color	CUMPLE (SÍ/NO)
1	Violeta	SÍ	Violeta	SÍ	Violeta	SÍ
3	Violeta	SÍ	Violeta	SÍ	Violeta	SÍ
8	Violeta	SÍ	Violeta	SÍ	Violeta	SÍ
11	Violeta	SÍ	Violeta	SÍ	Violeta	SÍ
16	Violeta	SÍ	Violeta	SÍ	Violeta	SÍ
18	Violeta	SÍ	Violeta	SÍ	Violeta	SÍ

Según se muestra en la tabla 26, los resultados obtenidos en la prueba de desafío de esterilización, establecidos en el protocolo de calificación de Operación-Desempeño del Autoclave PAUT-03, se observa que todas las repeticiones de esta prueba fueron conformes, de acuerdo con lo establecido en el criterio de aceptación de la prueba, ya que las ampollas Bioindicadoras de *Geobacillus stearothermophilus*, después de sufrir el proceso de esterilización y ser incubadas por 24 horas a 60°C, se mantuvieron de color violeta, lo que significa que el proceso de esterilización, realizado por el equipo, es eficiente, ya que, al no haber cambio de color, significa que los microorganismos murieron en ese proceso.

También, para demostrar la eficacia de las ampollas, se realizó un control positivo con 3 ampollas (véase el anexo N° 4), el cual consistió en someter a la primera ampolla a un proceso de autoclavado de solo 7,5 minutos, la segunda se autoclavó hasta una presión de 0,75 pascales y la tercera no se autoclavó, por lo que estas ampollas, después de ser incubadas, se tornaron de un color amarillo, indicando que en ellas sí hubo crecimiento de microorganismos, ya que, para que estos microorganismos no logren sobrevivir, se tienen que someter a 121 °C por 15 minutos, según lo indica el certificado de análisis de las ampollas (véase el anexo N° 7), y ya que esta prueba se considera la definitiva para la calificación de un autoclave, se deduce que el equipo funciona correctamente, asegurando un proceso de esterilización adecuado y su correcto funcionamiento.

Resultados de las pruebas de calificación de Instalación de la Incubadora PHOR-01

La tabla, que se muestra a continuación, es un resumen de los resultados y criterios de aceptación de las pruebas establecidas en el protocolo de calificación de instalación del Horno Incubador PHOR-01.

Tabla 27. Resumen de las pruebas de calificación de Instalación del Incubador PHOR-01

PRUEBAS	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	CONFORME
Prueba 1. Inspección general del equipo.	Verificar que no existan daños visibles.	El equipo no tiene daños visibles.	SÍ (x) NO ()
	Inspeccionar que el equipo esté nivelado.	El equipo se encuentra nivelado.	SÍ (x) NO ()
	Chequear que la puerta abra y cierre normalmente.	La puerta del equipo funciona correctamente.	SÍ (x) NO ()
Prueba 2. Revisión de la inclusión del equipo en el Sistema de Mantenimiento.	El equipo a calificar se encuentra incluido en el Sistema de Mantenimiento.	El equipo se encuentra dentro del sistema de mantenimiento de la industria.	SÍ (x) NO ()
Prueba 3. Lista de Repuestos y Accesorios.	Se encuentra activa y actualizada la lista de Repuestos disponible.	La lista actual está vigente, y se encuentra actualizada.	SÍ (x) NO ()
	Se encuentran disponibles los Repuestos del equipo.	Los repuestos del equipo están disponibles.	SÍ (x) NO ()
Prueba 4. Instalación eléctrica del Equipo.	El equipo se encuentra conectado a un Voltaje	El voltaje obtenido fue de 122,7 V.	SÍ (x) NO ()

	(V) adecuado (110 V \pm 20%).		
Prueba 5. Instalación del Equipo.	La zona de utilización del equipo es la adecuada.	El equipo se encuentra en una superficie plana dentro del laboratorio de microbiología.	SÍ (x) NO ()
	El equipo se encuentra correctamente instalado.	El equipo funciona adecuadamente. y cuenta con todos los documentos de identificación.	SÍ (x) NO ()

De acuerdo con la tabla 27, que muestra el resumen de todas las pruebas para la calificación de instalación del Horno Incubador PHOR-01, se puede observar que todas las pruebas aplicadas a este equipo fueron conformes, según lo establecido en el protocolo de calificación de instalación elaborado en la industria farmacéutica, por lo que se considera que este equipo está correctamente instalado, y en un área donde su operación es sencilla y fácil para el personal entrenado para su uso.

Resultados de la prueba de Calificación de Operación-Desempeño del Horno Incubador PHOR-01

A continuación, se muestra un cuadro donde se describen algunos datos importantes de los Termohigrómetros utilizados en la prueba del mapeo de temperatura del Horno Incubador PHOR-01.

Verificación de calibración de los monitores de temperatura

Tabla 28: Revisión de los requisitos de Calibración de los Monitores de temperatura.

Instrumento: Monitores de Temperatura			Calibrado Sí/No	N° de Referencia	Fecha de Vencimiento de Calibración
Marca	Modelo	Serie			
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP26005Q0	SÍ	MTHU-54	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP2600650	SÍ	MTHU-55	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP26006F0	SÍ	MTHU-56	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP26006J0	SÍ	MTHU-57	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP26007P0	SÍ	MTHU-58	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP2600880	SÍ	MTHU-59	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP2600C00	SÍ	MTHU-60	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP2600CN0	SÍ	MTHU-61	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP2600DF0	SÍ	MTHU-62	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP2600DQ0	SÍ	MTHU-63	24-07-2019

De acuerdo con los datos de la tabla 28, se puede observar que todos los Termohigrómetros utilizados para la prueba de mapeo de temperatura del equipo Horno Incubador PHOR-01 están debidamente calibrados (véase el anexo N° 5) y, por lo tanto, se certifica que los datos obtenidos son verídicos.

Prueba 1. Prueba de Mapeo de temperatura del Horno Incubador PHOR-01

En esta tabla se muestra un resumen de los criterios de aceptación y los resultados de los 3 mapeos de temperatura aplicados al Horno Incubador PHOR-01.

Tabla 29: Resultados Obtenidos en las pruebas de mapeo de temperatura incubador PHOR-01

Prueba	Operación	Resultado Esperado	Resultado Obtenido	Pasa/No Pasa
P 1.1	Mapeo de temperatura del Incubador a 32 °C.	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de 29.5 a 34.5 °C.	(Véanse los resultados en los reportes generados por los sensores).	Pasa.
P 1.2	Mapeo de temperatura del Incubador a 32 °C.	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de 29.5 a 34.5 °C.	(Véanse los resultados en los reportes generados por los sensores).	Pasa.
P 1.3	Mapeo de temperatura del Incubador a 32 °C.	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de 29.5 a 34.5 °C.	(Véanse los resultados en los reportes generados por los sensores).	Pasa.

Gráficos de control de la prueba del mapeo de temperatura del equipo PHOR-01

Figura 5. Gráfica de control de temperaturas de la posición 1 (Bandeja superior) del PHOR-01

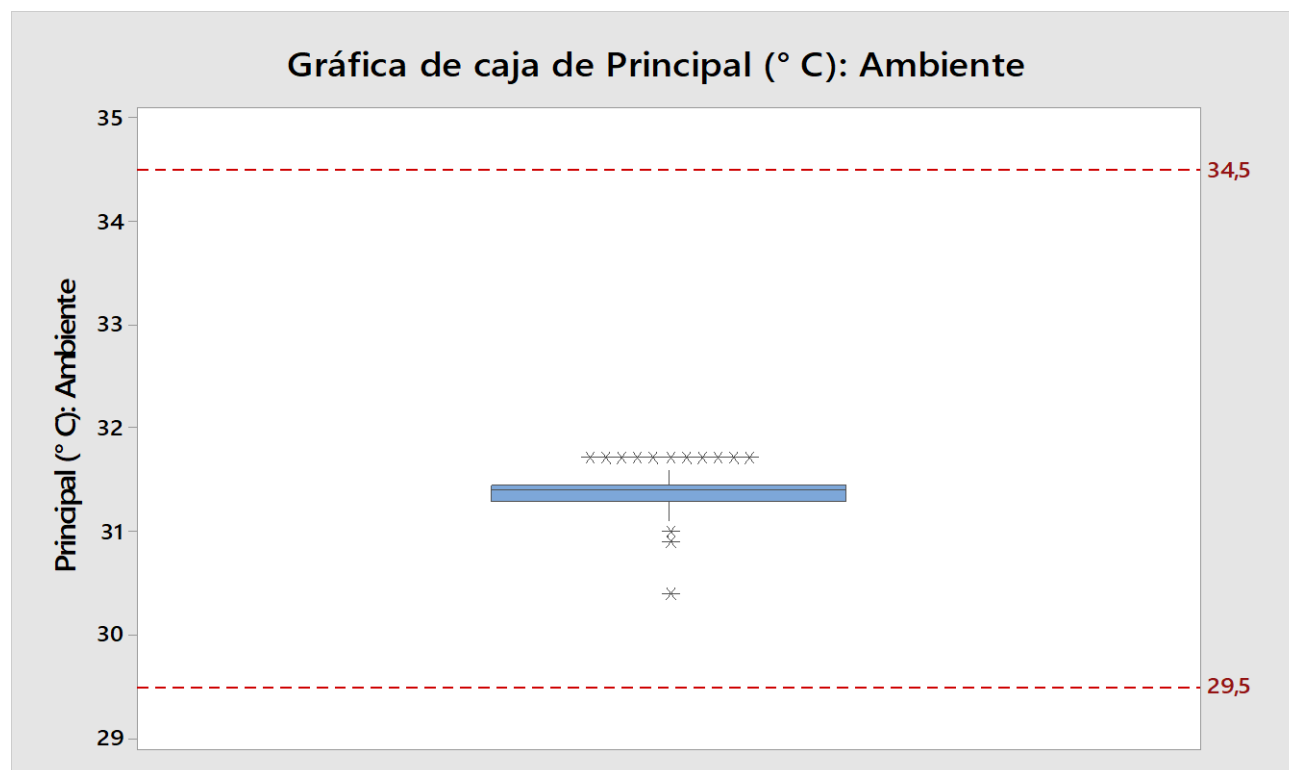
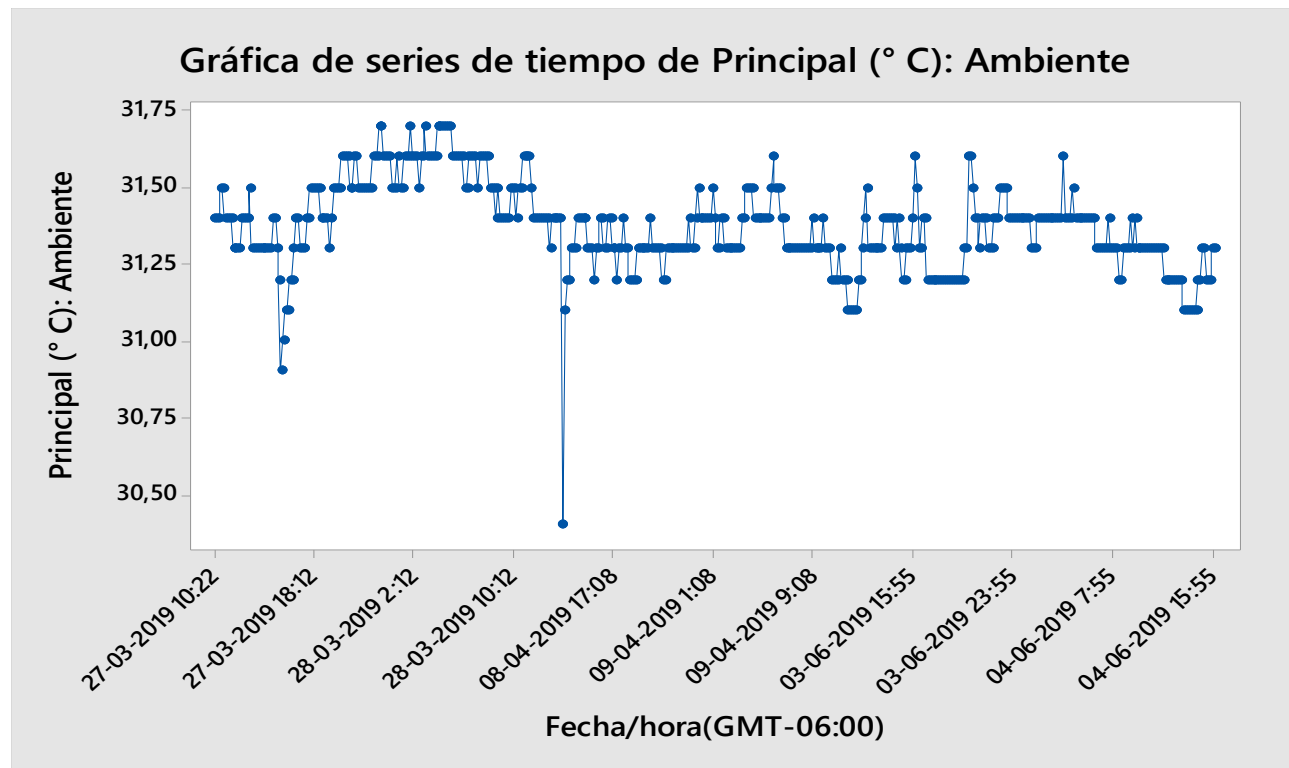


Figura 6. Gráfica de control de temperaturas de la posición 2 (Bandeja superior) del PHOR-01

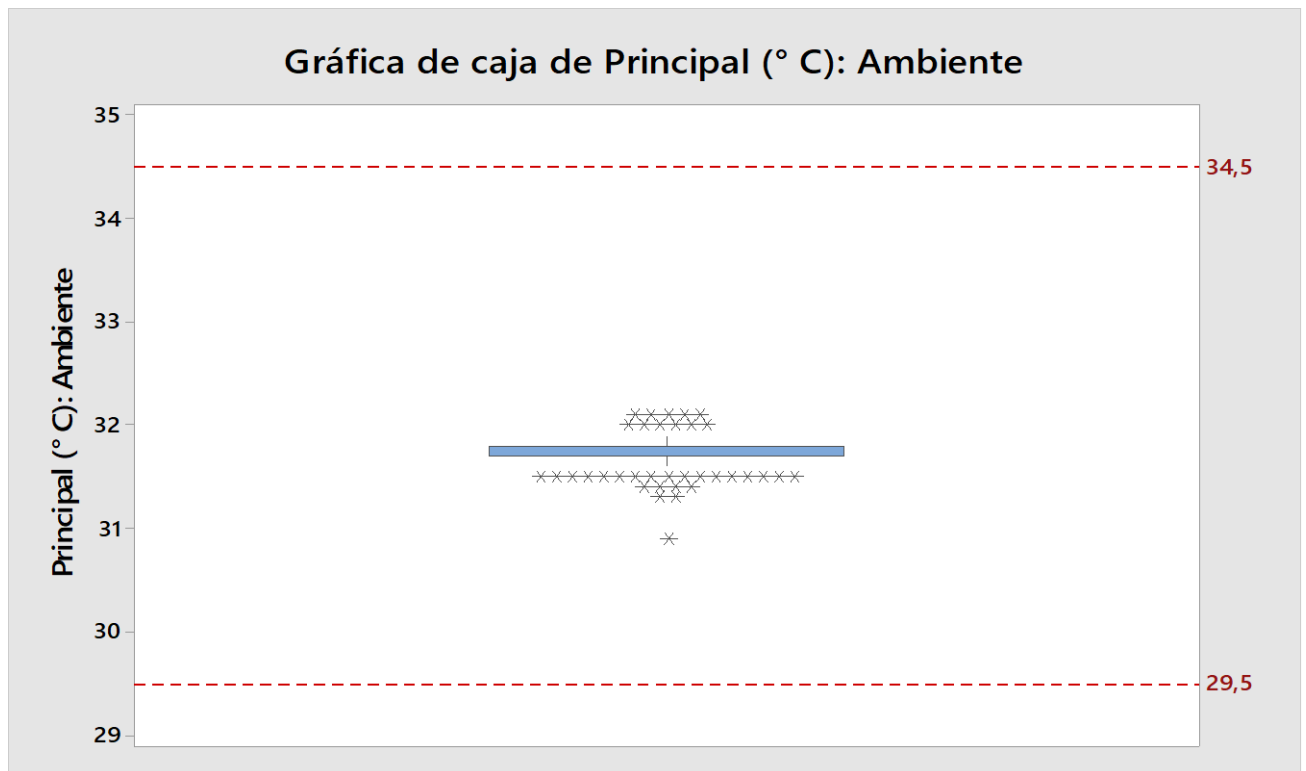
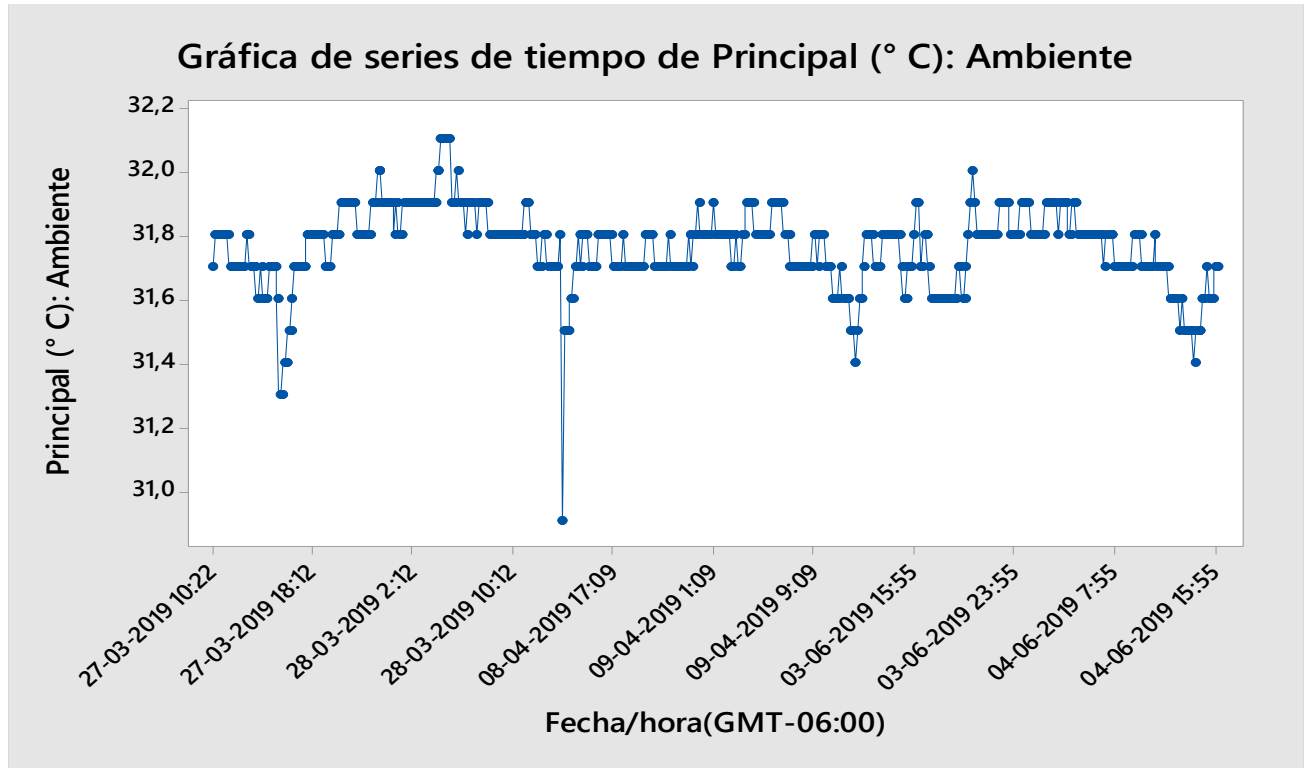


Figura 7. Gráfica de control de temperaturas de la posición 3 (Bandeja superior) del PHOR-01

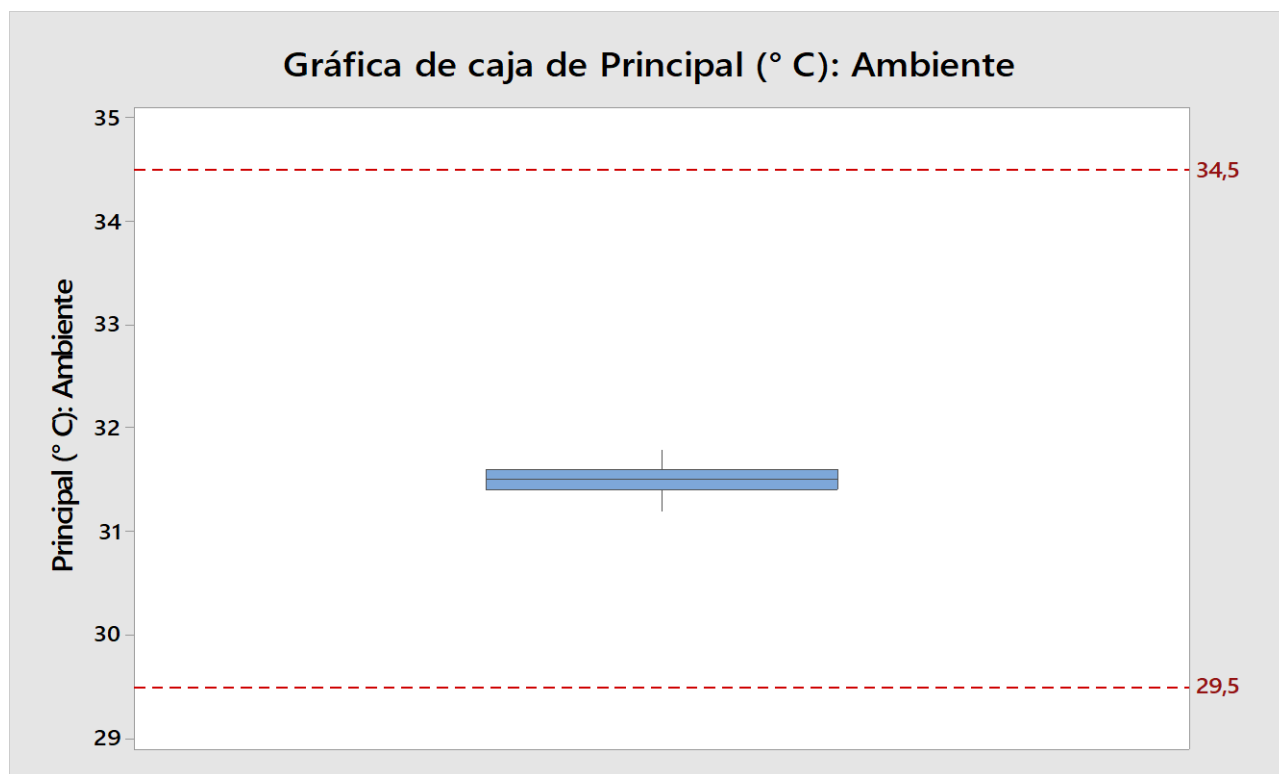
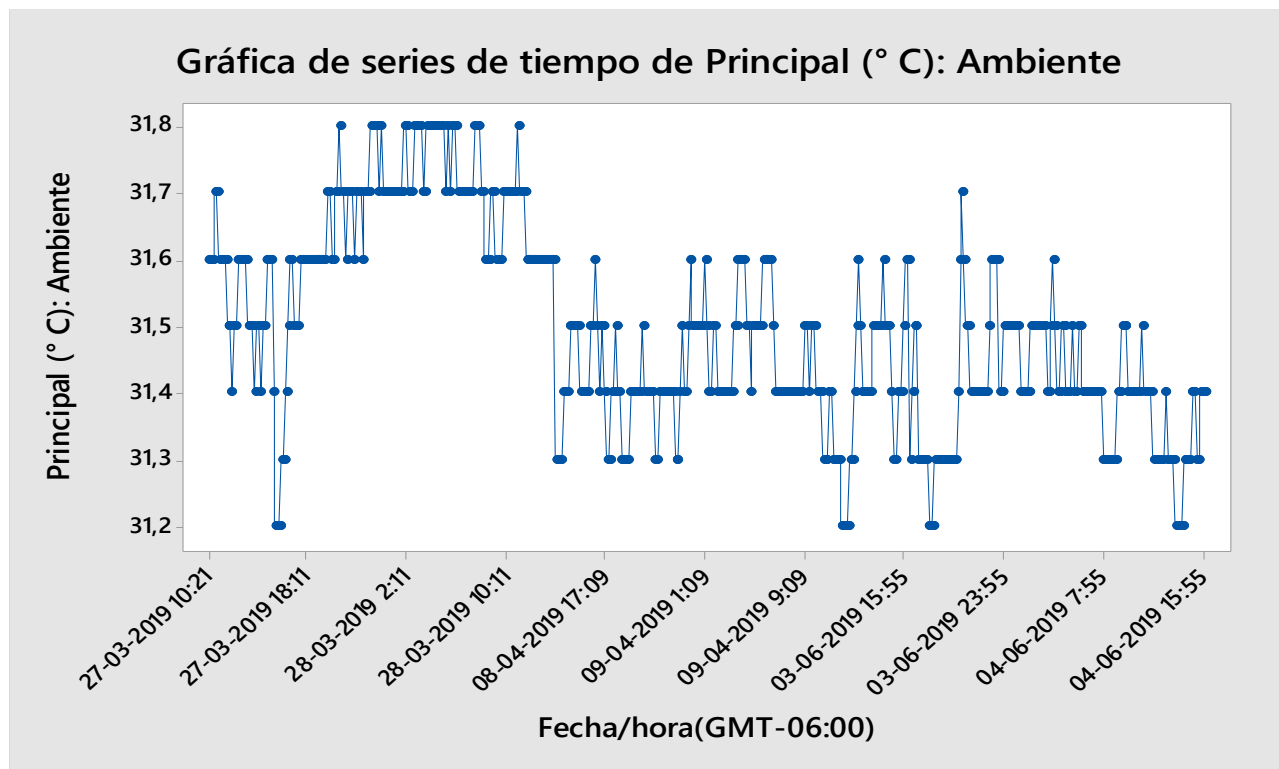


Figura 8. Gráfica de control de temperaturas de la posición 4 (Bandeja superior) del PHOR-01

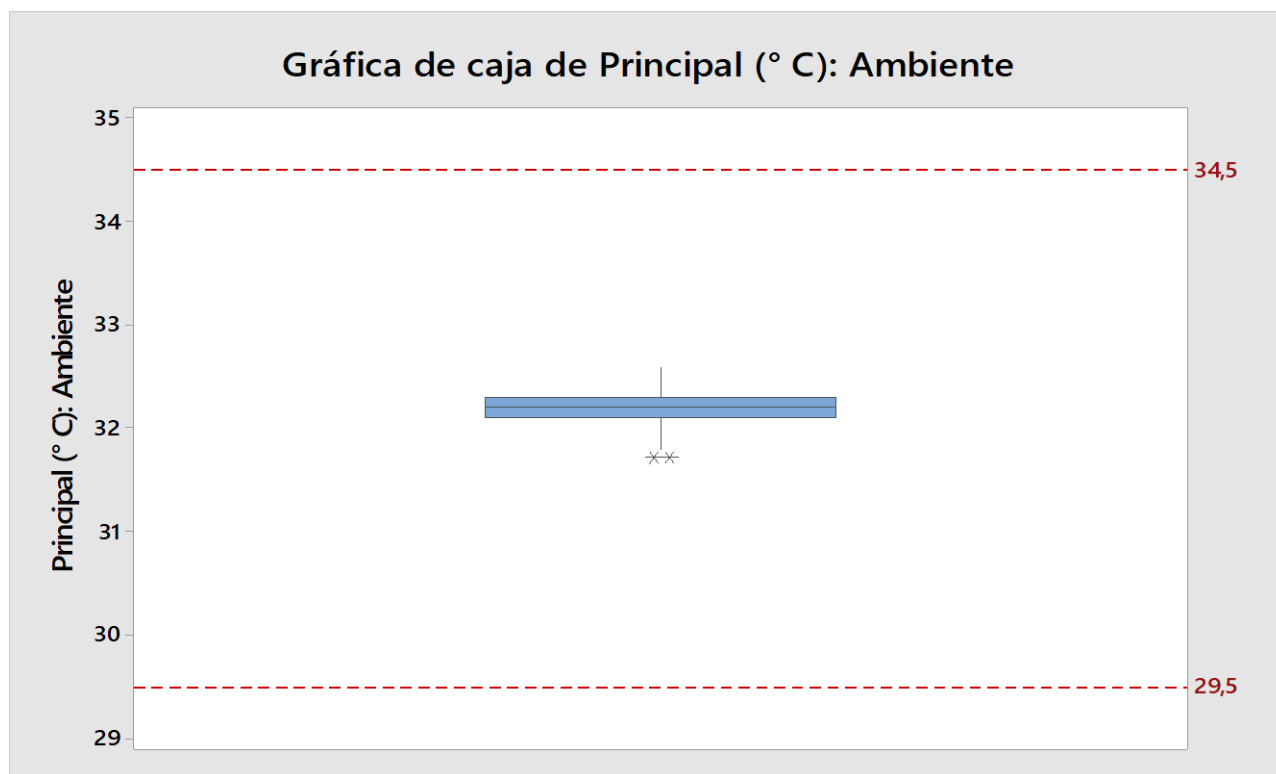
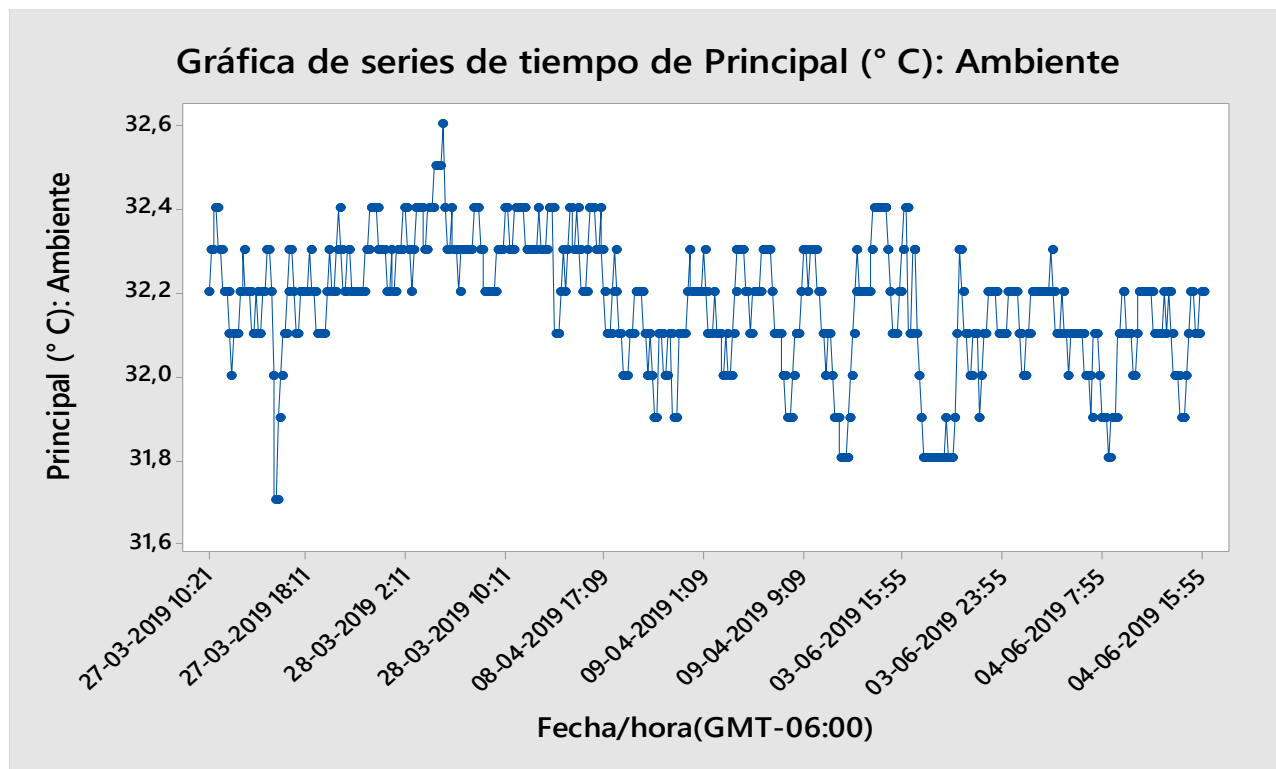


Figura 9. Gráfica de control de temperaturas de la posición 5 (Bandeja superior) del PHOR-01

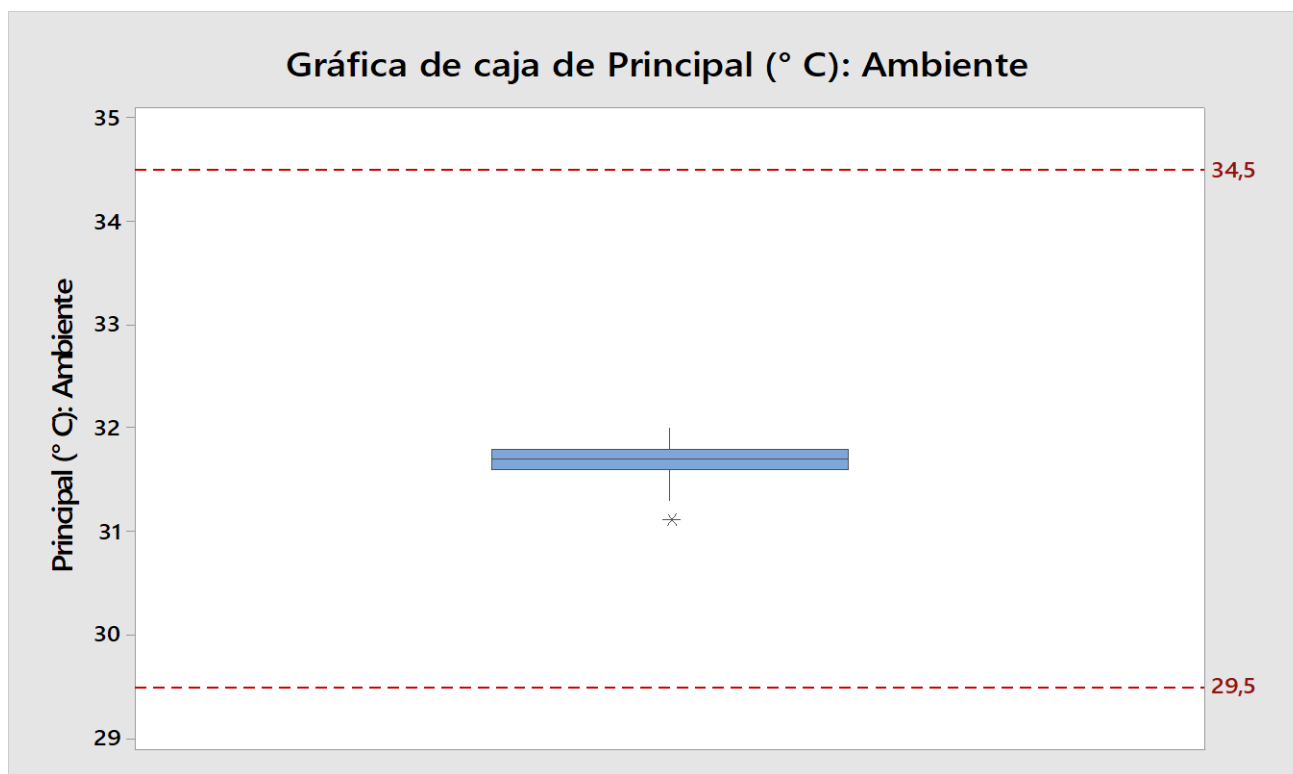
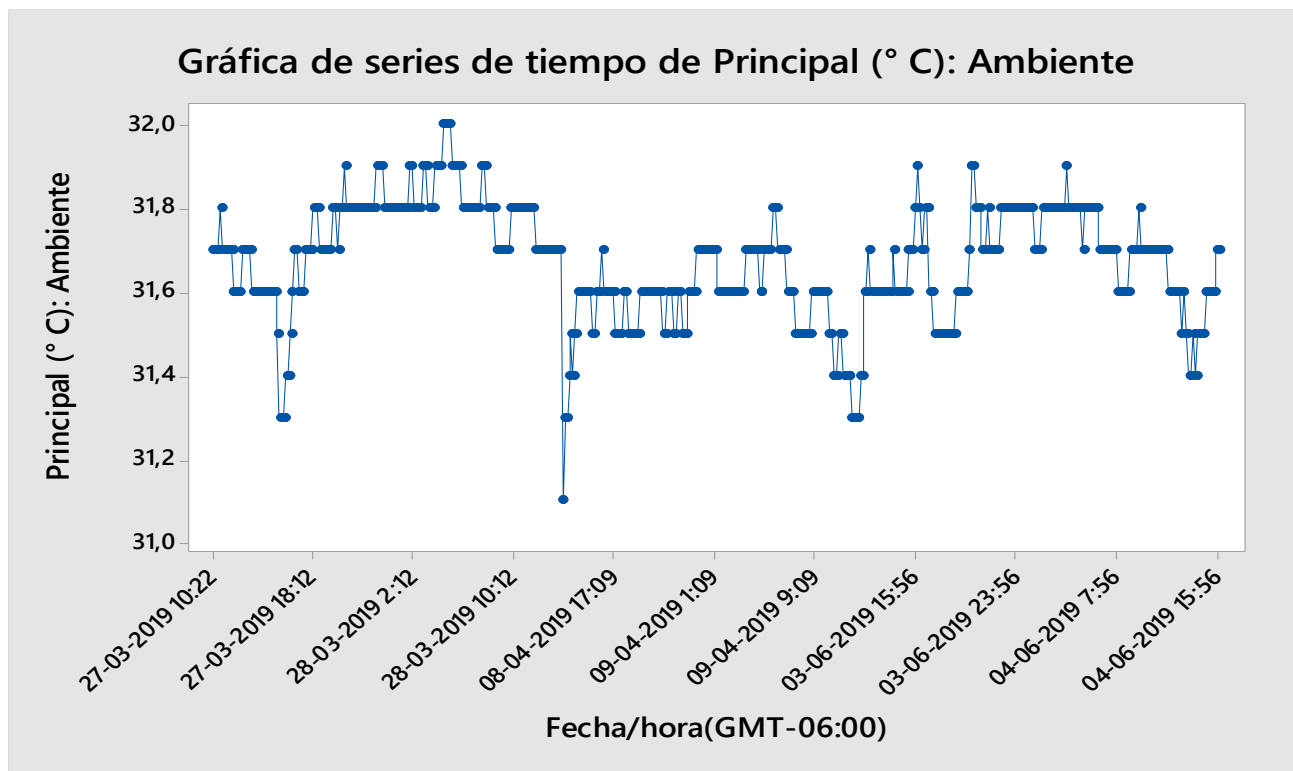


Figura 10. Gráfica de control de temperaturas de la posición 6 (Bandeja inferior) del PHOR-01

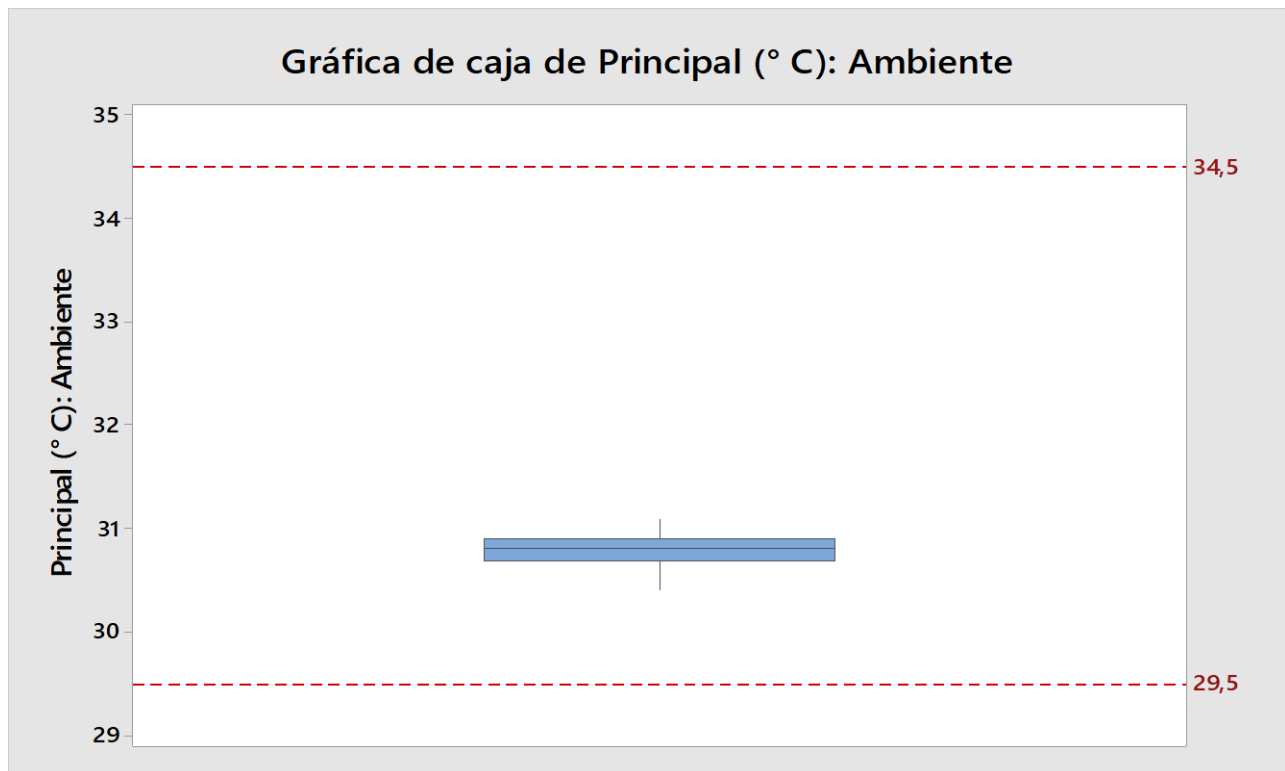
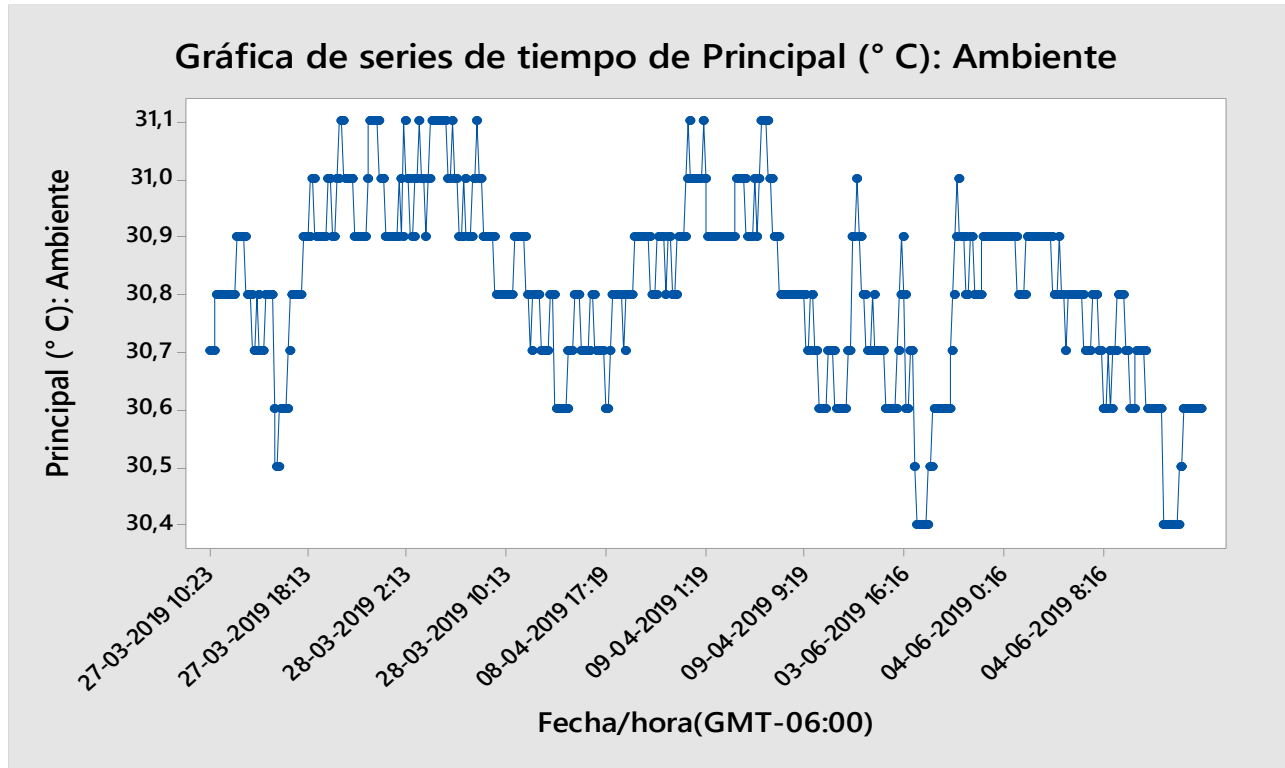


Figura 11. Gráfica de control de temperaturas de la posición 7 (Bandeja inferior) del PHOR-01

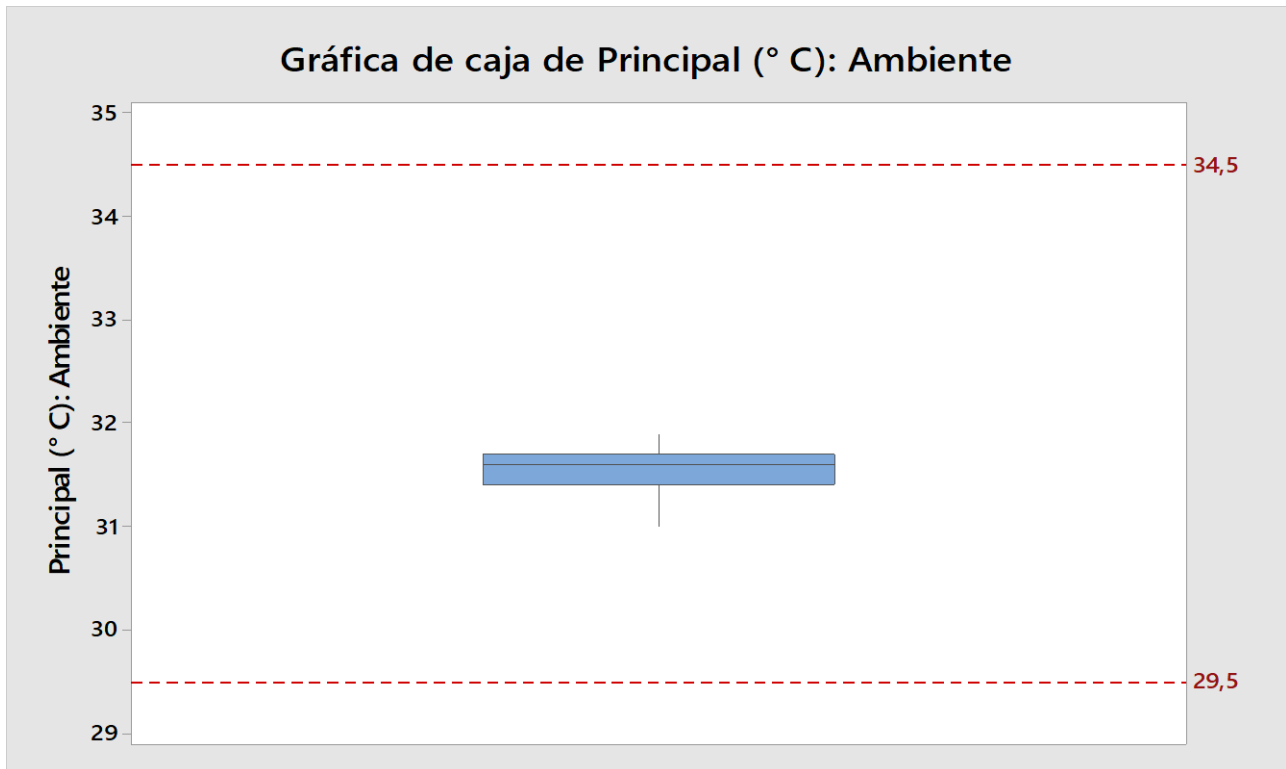
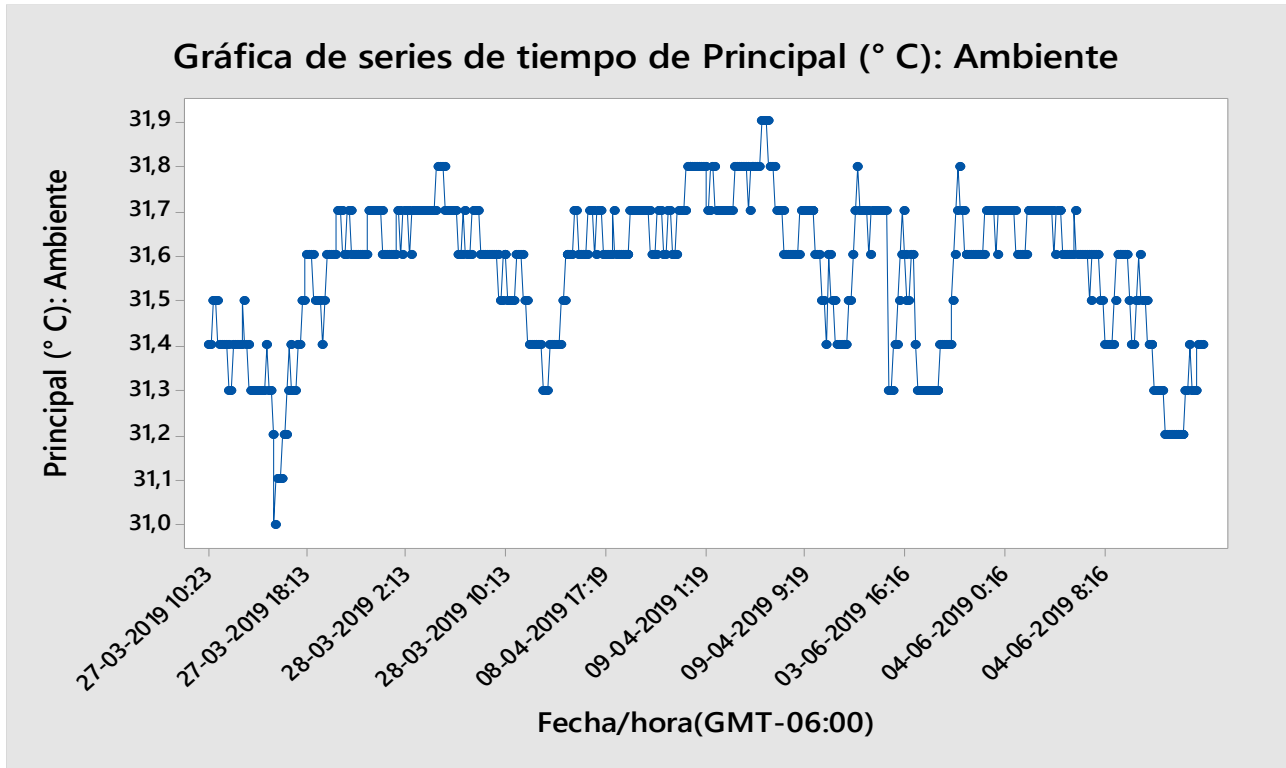


Figura 13. Gráfica de control de temperaturas de la posición 9 (Bandeja inferior) del PHOR-01

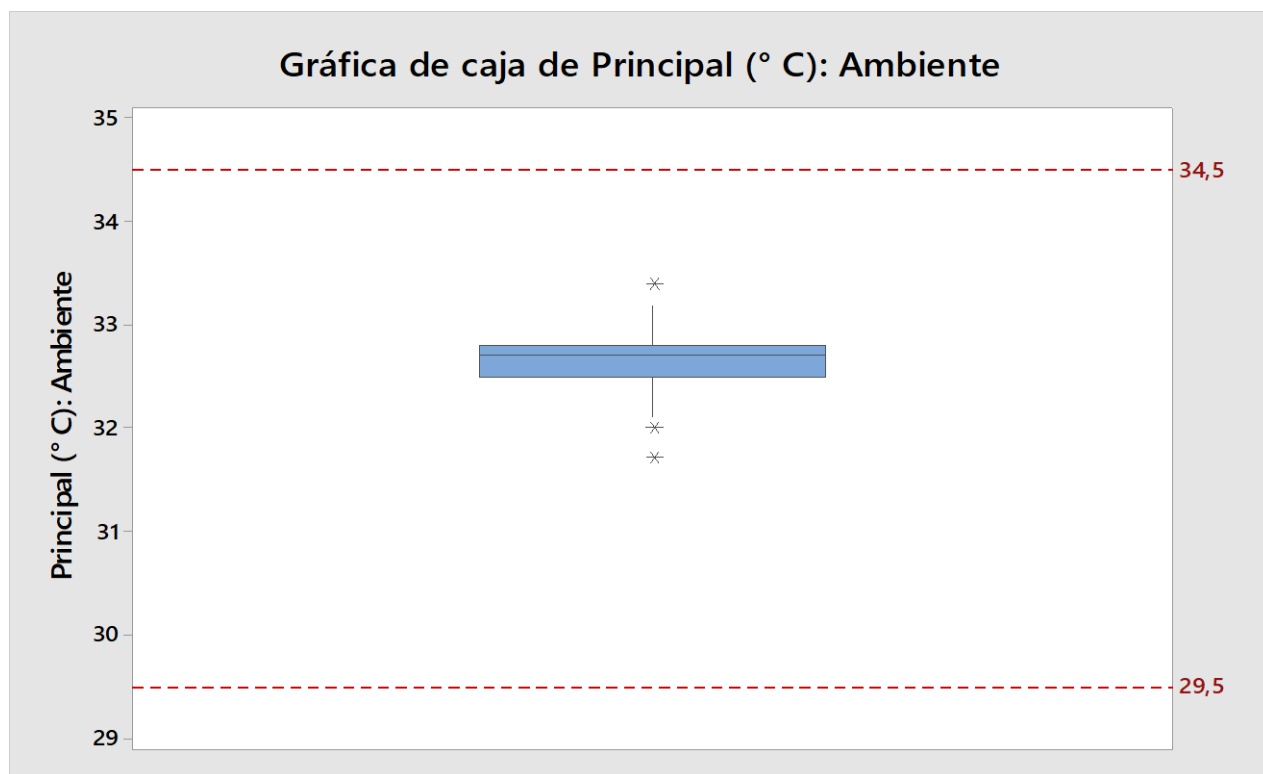
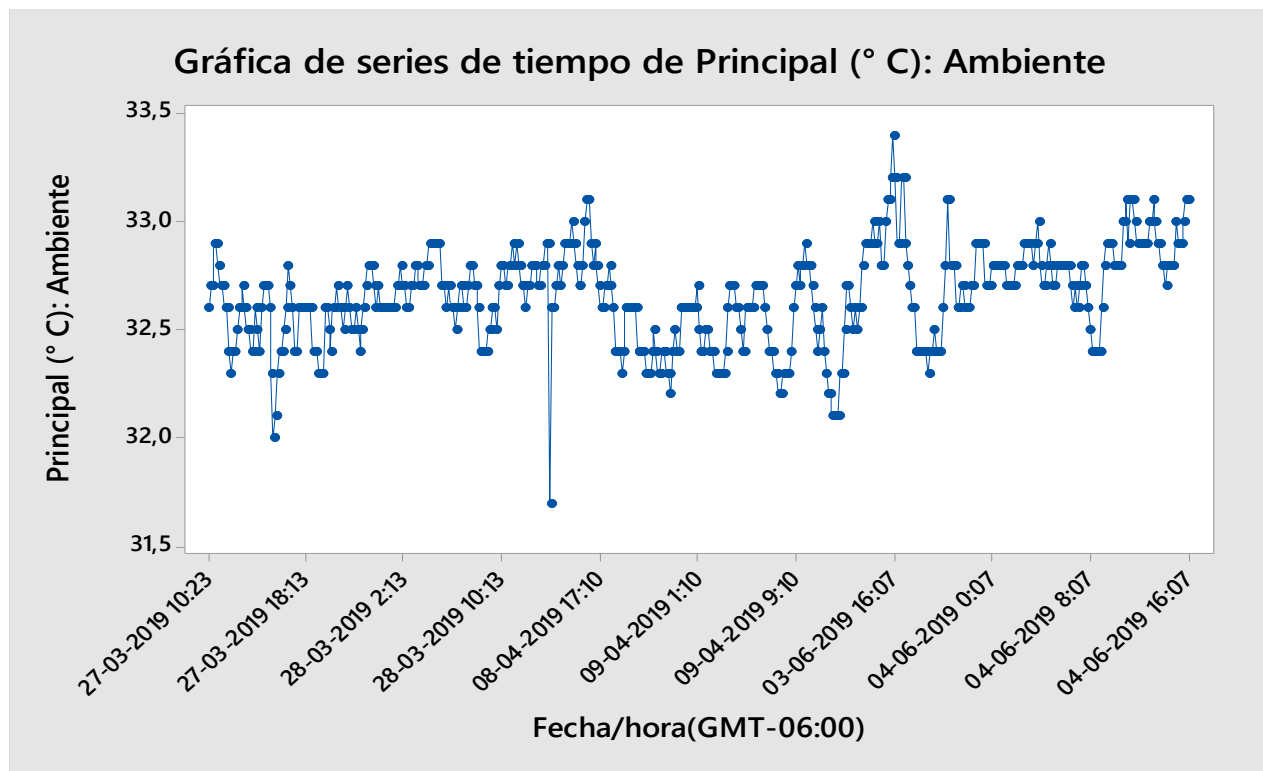
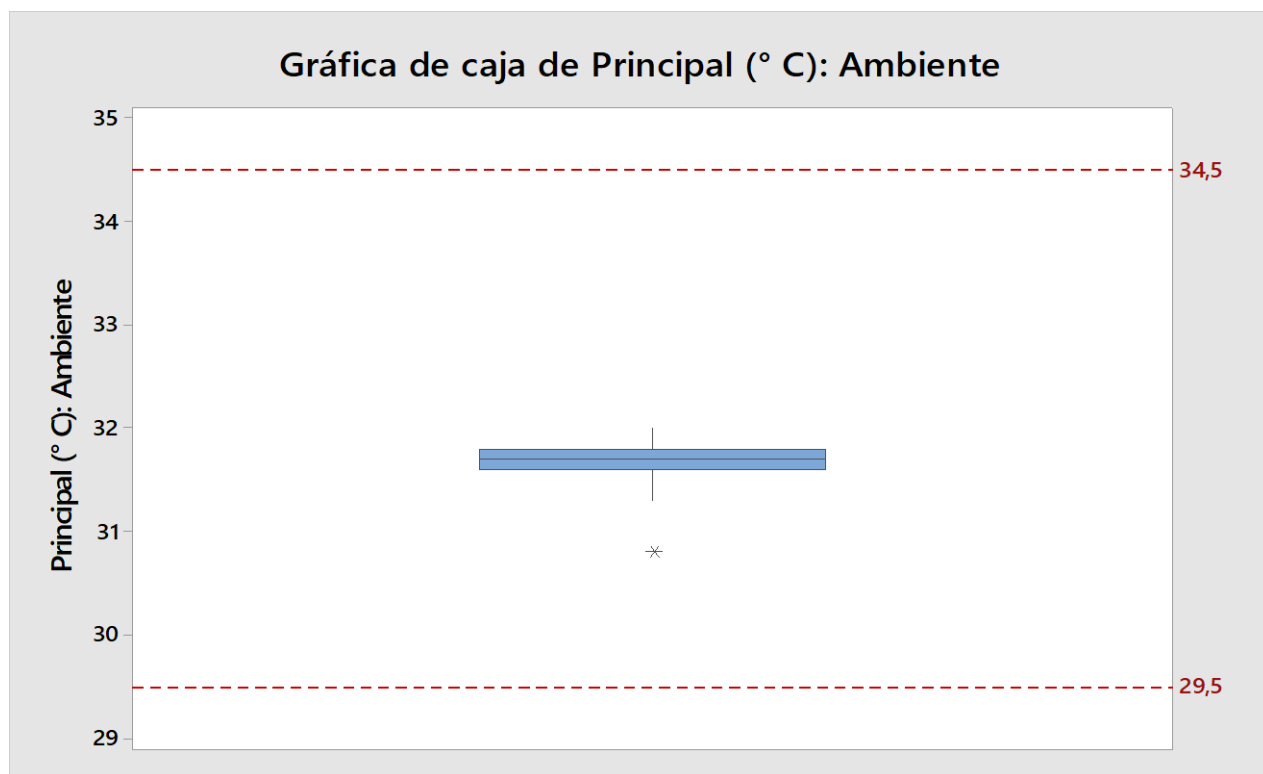
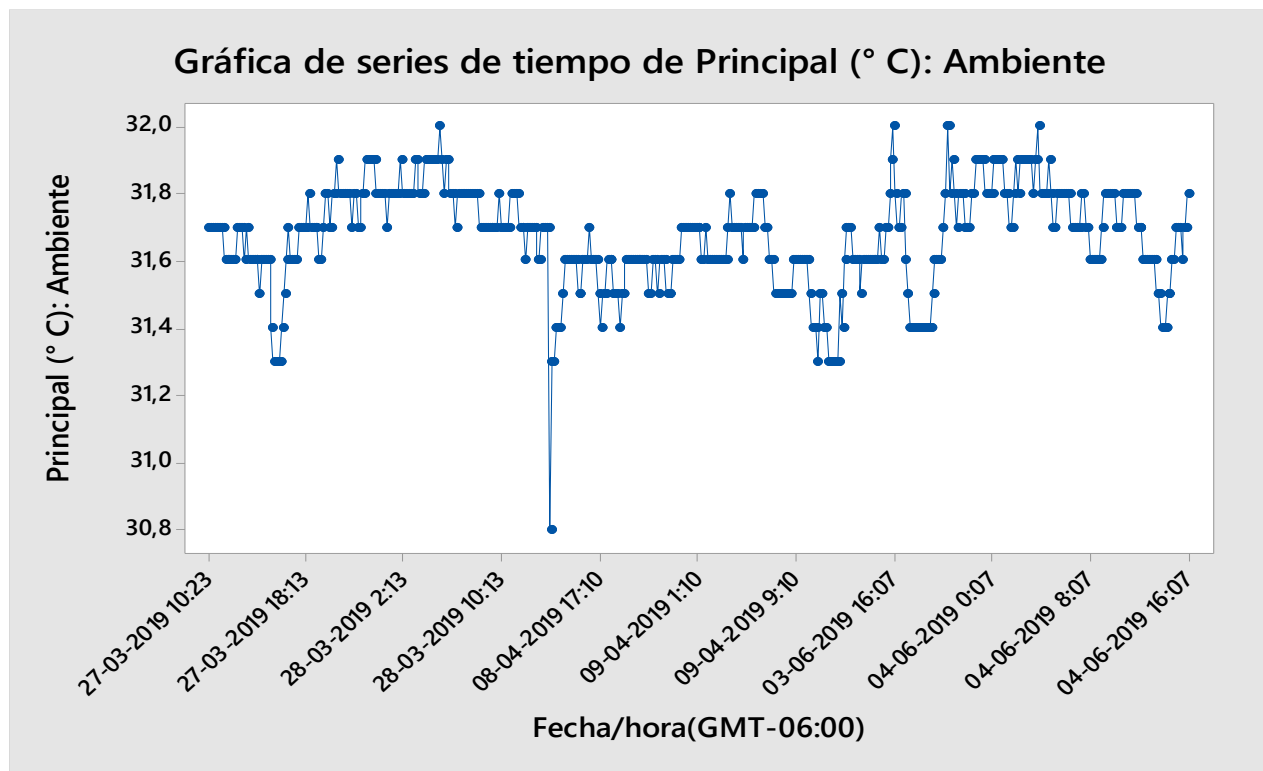


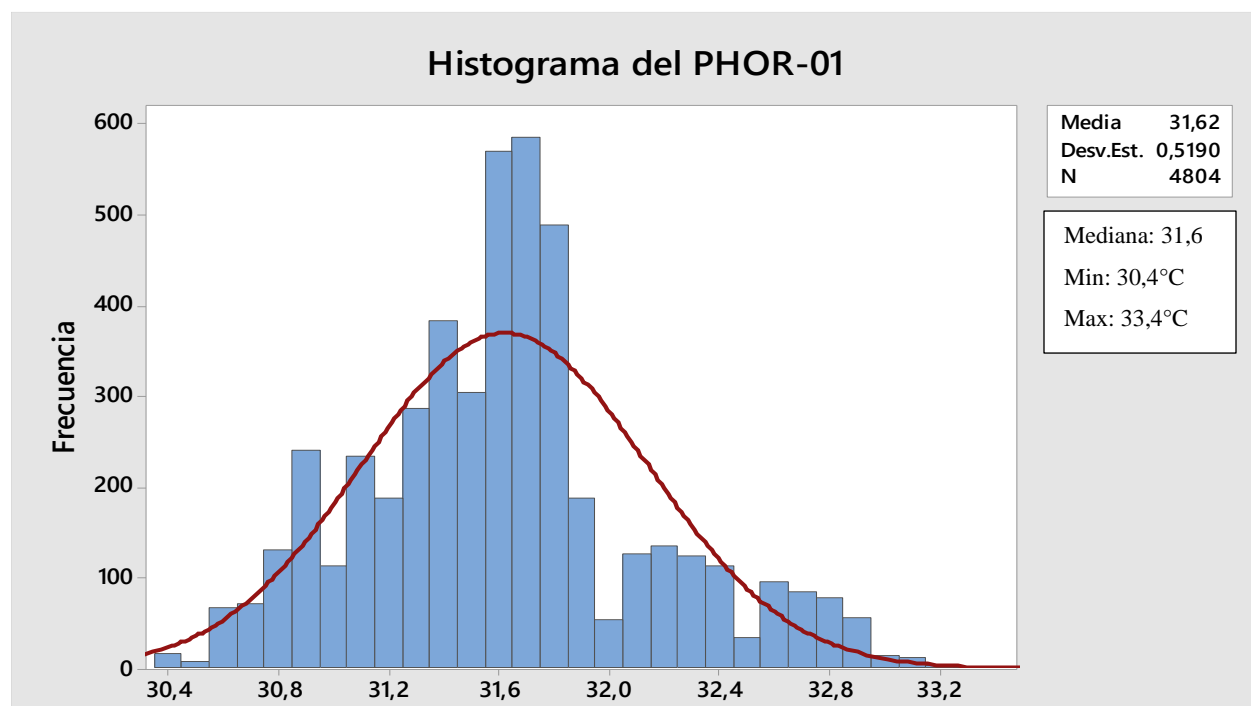
Figura 14. Gráfica de control de temperaturas de la posición 10 (Bandeja inferior) del PHOR-01



Los gráficos resumen la gran cantidad de datos de las 3 repeticiones del mapeo en las 10 posiciones del Horno Incubador PHOR-01 (véase la tabla 19); con el primer tipo de gráfica se demuestra la variación de temperatura en una misma posición, y también en una posición con otra en el transcurso de las 24 horas que duraba cada uno de los mapeos, los cuales se muestran un mínimamente irregulares, pero manteniéndose dentro de las especificaciones, como se puede ver en el segundo grupo de gráficos, donde se muestran todas las temperaturas que estén dentro del rango o intervalo de confianza, parámetros establecidos para la incubadora en el protocolo de calificación de Operación-Desempeño del equipo Horno Incubador PHOR-01, que en este caso sería de 29,5 a 34,5 °C.

La variación de temperaturas y los datos irregulares se deben a que los mapeos se realizaron en días diferentes, pero los datos se unieron, para la facilidad de resumir los datos y, aunque presente variación de temperaturas en diferentes posiciones, se demuestra que el equipo está funcionando correctamente y dentro del rango de trabajo establecido por la industria en el protocolo, por lo que los resultados obtenidos por este equipo son veraces.

Figura 15. Gráfica y datos del mapeo de temperatura del Horno Incubador PHOR-01



De acuerdo con los datos descritos en la figura anterior, se puede comprobar que el equipo PHOR-01 se encuentra trabajando adecuadamente, y dentro de los parámetros establecidos por el Laboratorio Farmacéutico Costarricense, ya que se puede observar que todos los datos obtenidos en el mapeo térmico, realizado a este equipo, se encuentran dentro del rango de temperatura permitido para este equipo; esto se demuestra, ya que el rango es de 29,5 a 34,5 °C, y el valor máximo obtenido es de 33,4° C y el mínimo de 30,4 °C. Además, se puede observar que hay una desviación estándar de 0,519 entre todos los datos obtenidos, dando razón de que el equipo, a pesar de que tiene mínimas variaciones de temperatura, es muy pequeño y, por lo tanto, se percibe que todos los datos están dentro del intervalo de trabajo establecido, por lo que se razona que el Horno Incubador PHOR-01 funciona correctamente, y que los resultados obtenidos, en todo análisis que se utilice, son de confianza.

Resultados de las pruebas de calificación de Instalación de la Incubadora PHOR-02

Al igual que en el equipo anterior, esta tabla muestra un resumen de los criterios de aceptación y resultados de las pruebas de instalación del Horno Incubador PHOR-02.

Tabla 30. Resumen de las pruebas de calificación de Instalación del Incubador PHOR-02

PRUEBAS	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	CONFORME
Prueba 1. Inspección general del equipo.	Verificar que no existan daños visibles.	El equipo no tiene daños visibles.	SÍ (x) NO ()
	Inspeccionar que el equipo esté nivelado.	El equipo se encuentra nivelado.	SÍ (x) NO ()
	Chequear que la puerta abra y cierre normalmente.	La puerta del equipo funciona correctamente.	SÍ (x) NO ()
Prueba 2. Revisión de la inclusión del equipo en el	El equipo a calificar se encuentra incluido en	El equipo se encuentra dentro del sistema de	SÍ (x) NO ()

Sistema de Mantenimiento.	el Sistema de Mantenimiento.	mantenimiento de la industria.	
Prueba 3. Lista de Repuestos y Accesorios.	Se encuentra activa y actualizada la lista de Repuestos disponible.	La lista actual está vigente, y se encuentra actualizada.	SÍ (x) NO ()
	Se encuentran disponibles los Repuestos del equipo.	Los repuestos del equipo están disponibles.	SÍ (x) NO ()
Prueba 4. Instalación eléctrica del Equipo.	El equipo se encuentra conectado a un Voltaje (V) adecuado ($110\text{ V} \pm 20\%$).	El voltaje obtenido fue de 122,7 V.	SÍ (x) NO ()
Prueba 5. Instalación del Equipo.	La zona de utilización del equipo es la adecuada.	El equipo se encuentra en una superficie plana dentro del laboratorio de microbiología.	SÍ (x) NO ()
	El equipo se encuentra correctamente instalado.	El equipo funciona adecuadamente, y cuenta con todos los documentos de identificación.	SÍ (x) NO ()

De acuerdo con los datos de la tabla 30, que muestra el resumen de todas las pruebas para la calificación de instalación del Horno Incubador PHOR-02, se puede observar que, al igual que los equipos anteriores, todas las pruebas aplicadas a este equipo fueron conformes según lo establecido en el protocolo de calificación de instalación elaborado en la industria farmacéutica,

por lo que se considera que este equipo está correctamente instalado, y en un área donde su operación es sencilla, para el personal entrenado para su uso.

Resultados de la prueba de Calificación de Operación-Desempeño del Horno Incubador PHOR-02

Verificación de calibración de los monitores de temperatura

Tabla 31: Revisión de los requisitos de Calibración de los Monitores de temperatura

Instrumento: Monitores de Temperatura			Calibrado Sí/No	N° de Referencia	Fecha de Vencimiento de Calibración
Marca	Modelo	Serie			
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP26006F0	SÍ	MTHU-56	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP26006J0	SÍ	MTHU-57	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP26007P0	SÍ	MTHU-58	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP2600880	SÍ	MTHU-59	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP2600C00	SÍ	MTHU-60	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP2600CN0	SÍ	MTHU-61	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP2600DF0	SÍ	MTHU-62	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP2600DQ0	SÍ	MTHU-63	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP2600E90	SÍ	MTHU-64	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP2600FM0	SÍ	MTHU-65	24-07-2019

De acuerdo con los datos de la tabla 31, se puede observar que todos los Termohigrómetros, utilizados para la prueba de mapeo de temperatura del equipo Horno Incubador PHOR-02, están debidamente calibrados y, por lo tanto, se certifica que los datos obtenidos son verídicos.

Prueba 1. Prueba de Mapeo de temperatura del Horno Incubador PHOR-02

Tabla 32: Resultados Obtenidos en las pruebas de mapeo de temperatura Incubador PHOR-02

Prueba	Operación	Resultado Esperado	Resultado Obtenido	Pasa/No Pasa
P 1.1	Mapeo de temperatura del Incubador a 35 °C.	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de 32.5 a 37.5 °C.	(Véanse los resultados en los reportes generados por los sensores).	Pasa.
P 1.2	Mapeo de temperatura del Incubador a 35 °C.	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de 32.5 a 37.5 °C.	(Véanse los resultados en los reportes generados por los sensores).	Pasa.
P 1.3	Mapeo de temperatura del Incubador a 35 °C.	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de 32.5 a 37.5 °C.	(Véanse los resultados en los reportes generados por los sensores).	Pasa.

Gráficos de control de la prueba del mapeo de temperatura del equipo PHOR-02

Figura 16. Gráfica de control de temperaturas de la posición 1 (Bandeja superior) del PHOR-02

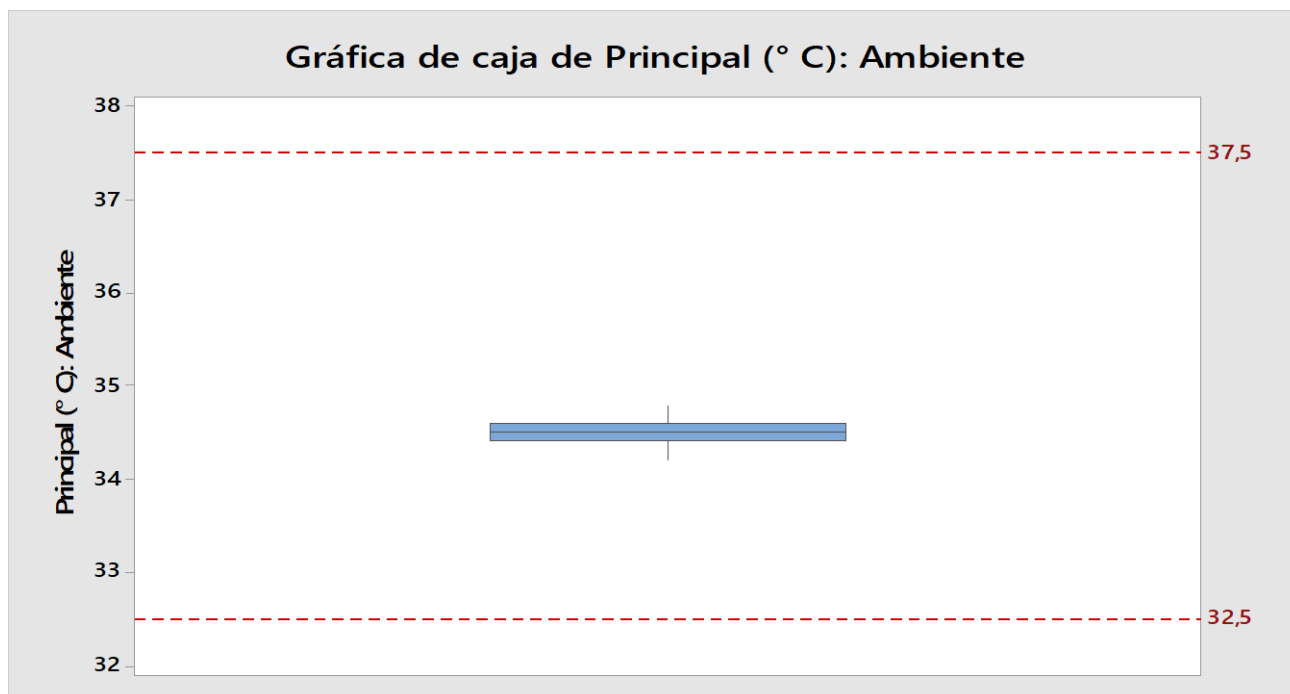
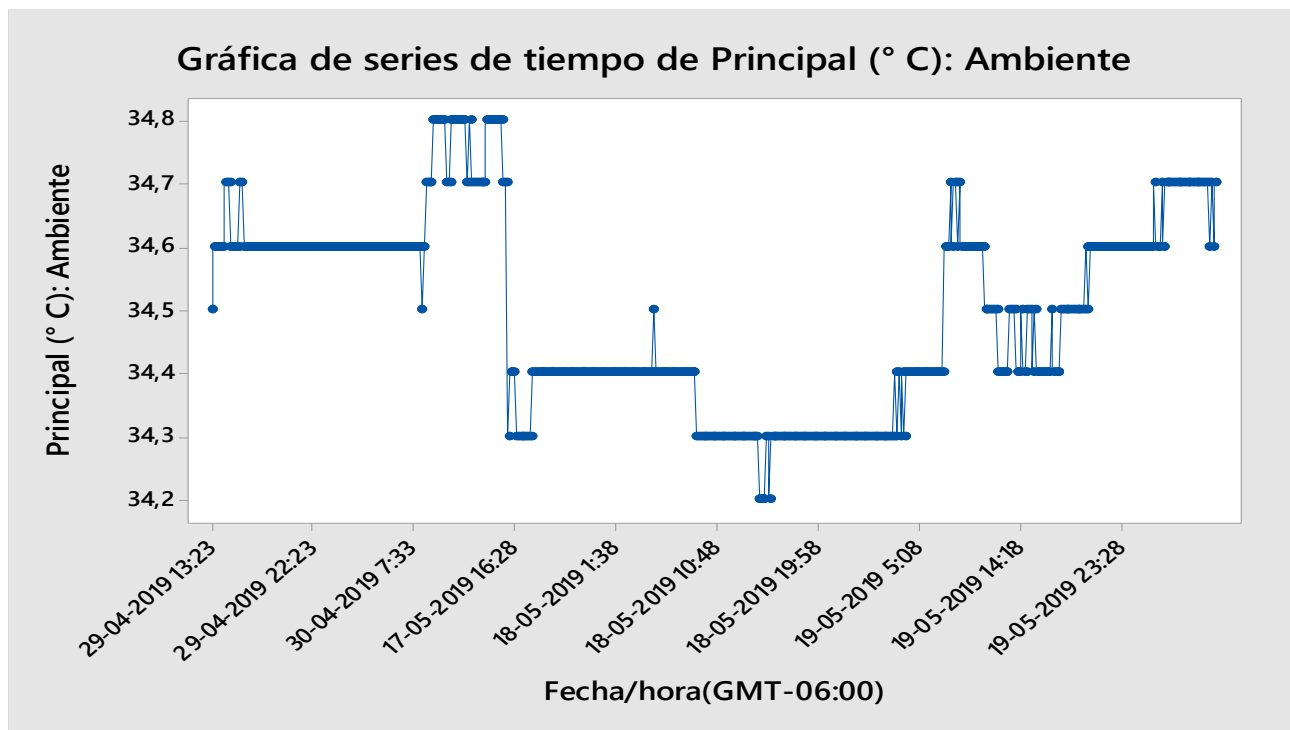


Figura 17. Gráfica de control de temperaturas de la posición 2 (Bandeja superior) del PHOR-02

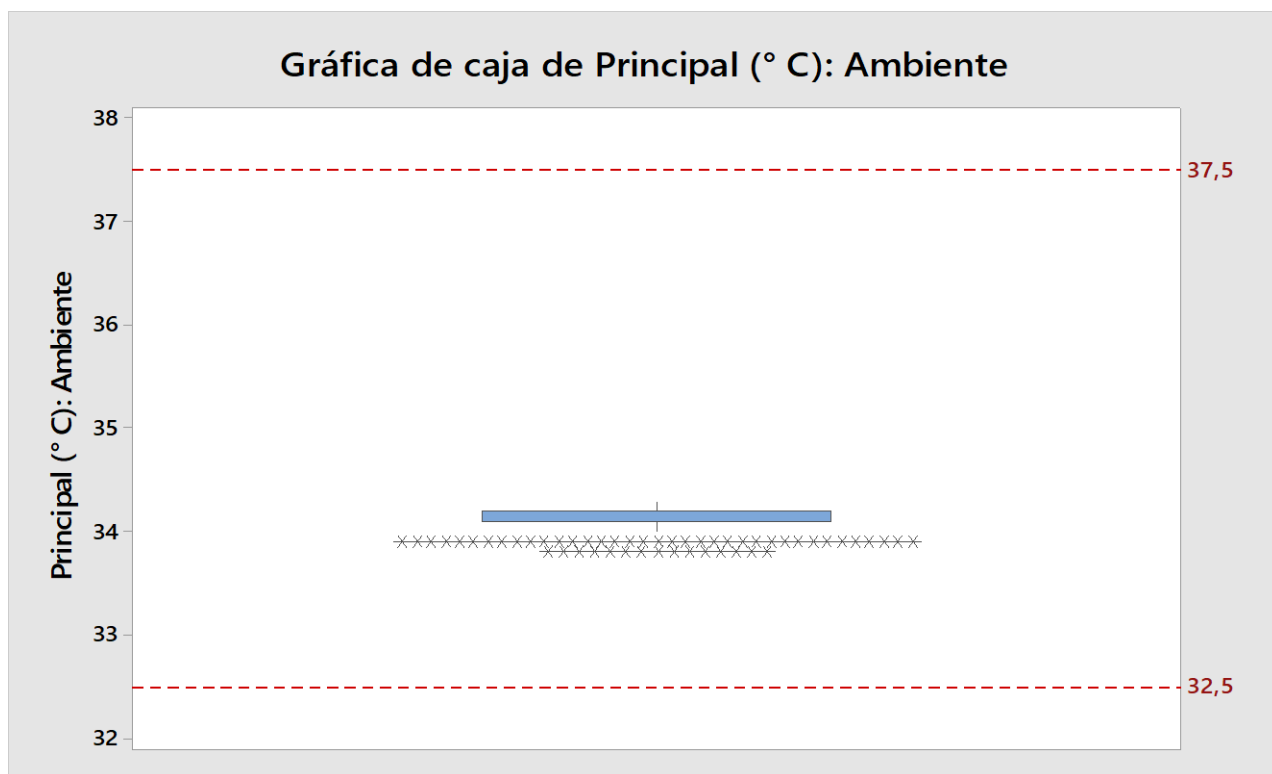
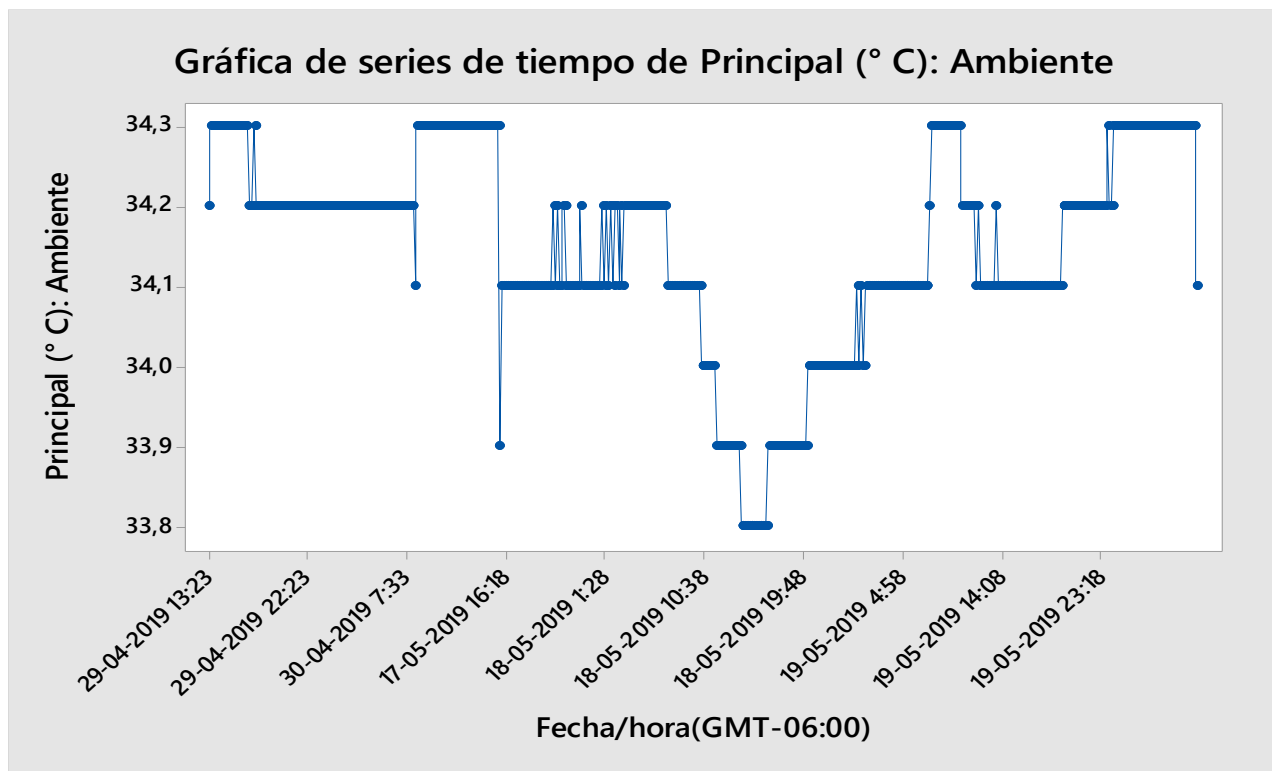


Figura 18. Gráfica de control de temperaturas de la posición 3 (Bandeja superior) del PHOR-02

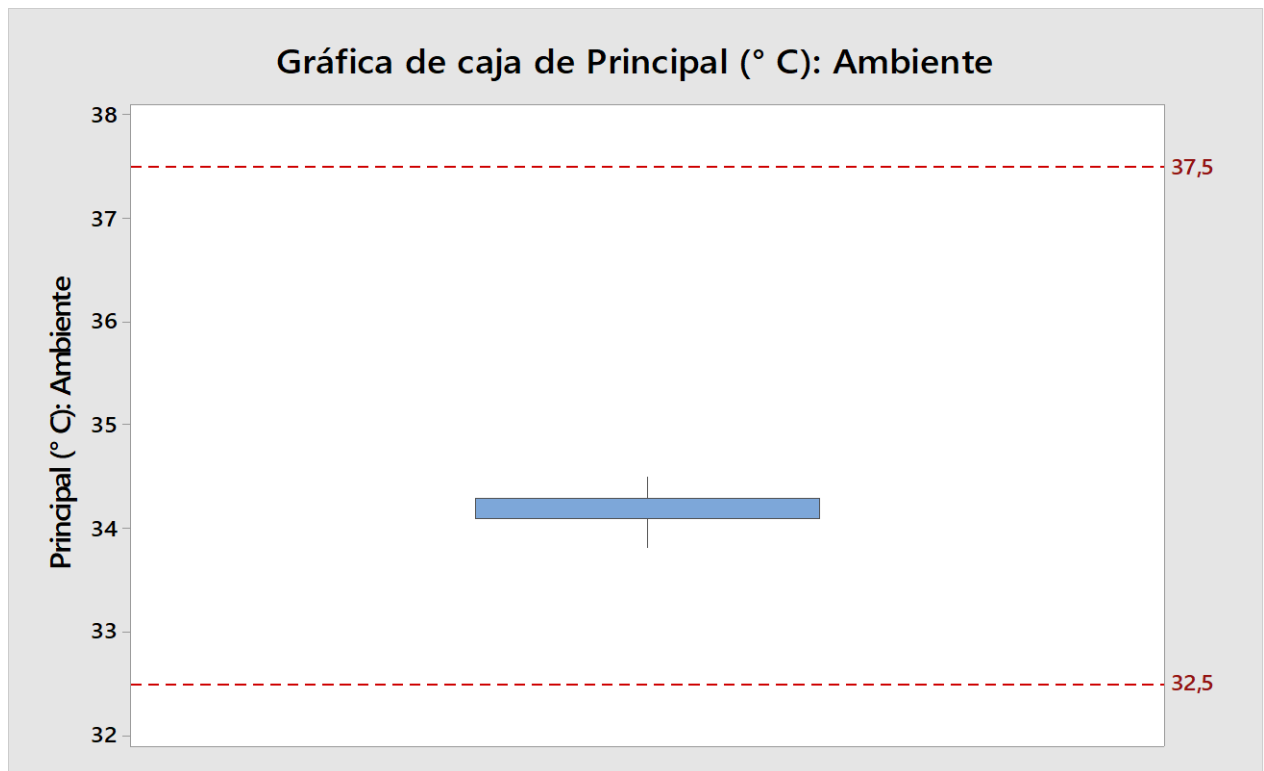
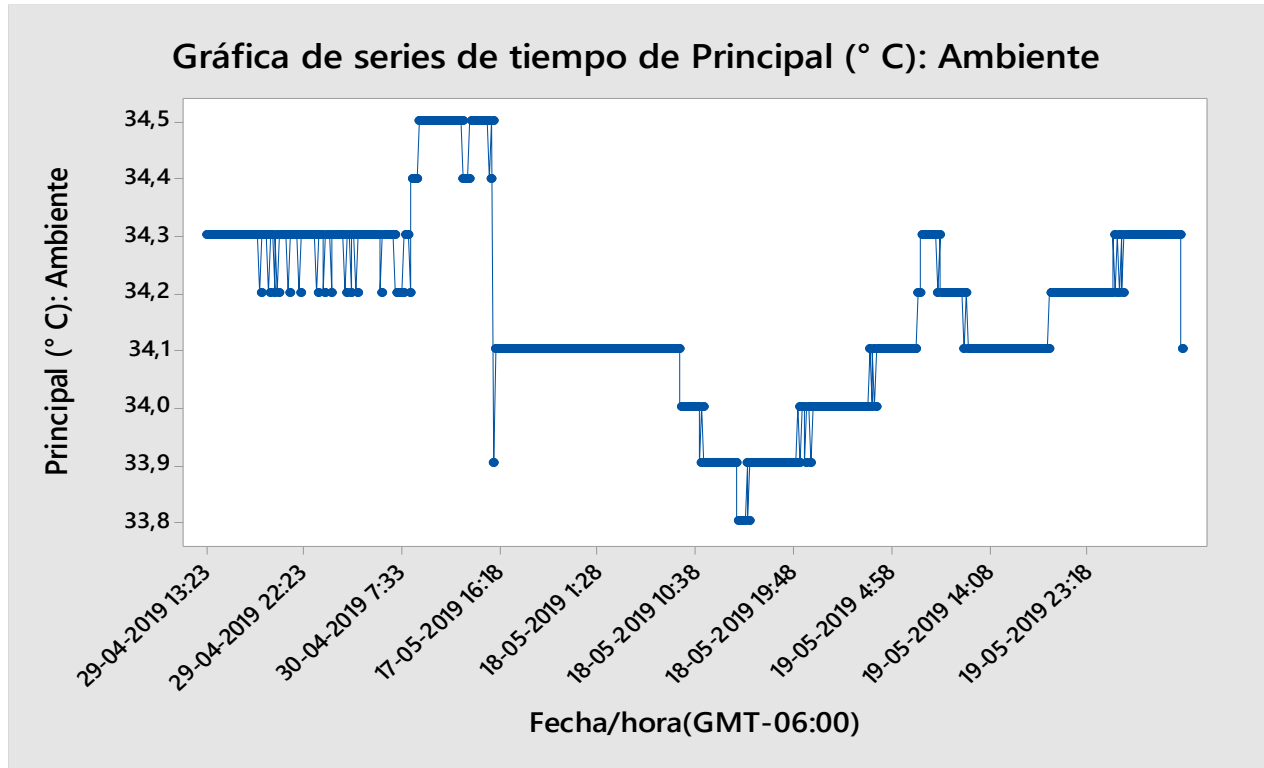


Figura 19. Gráfica de control de temperaturas de la posición 4 (Bandeja superior) del PHOR-02

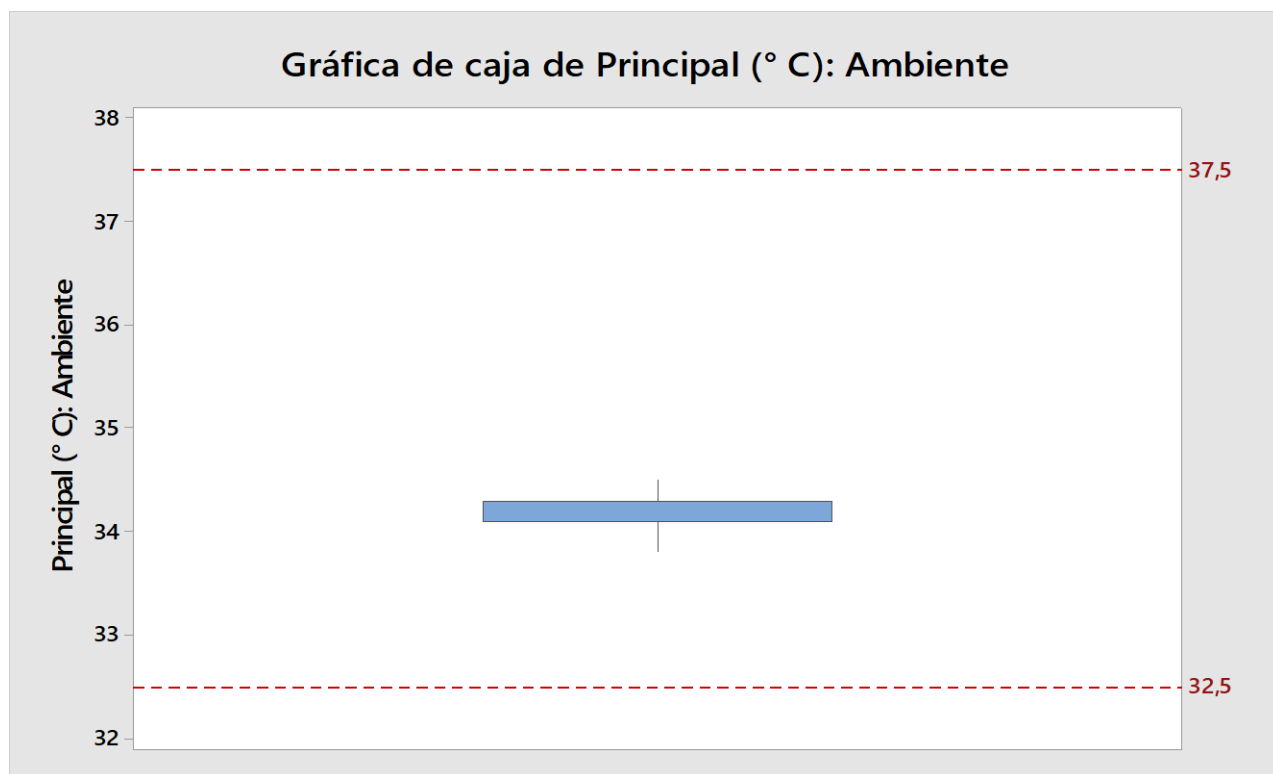
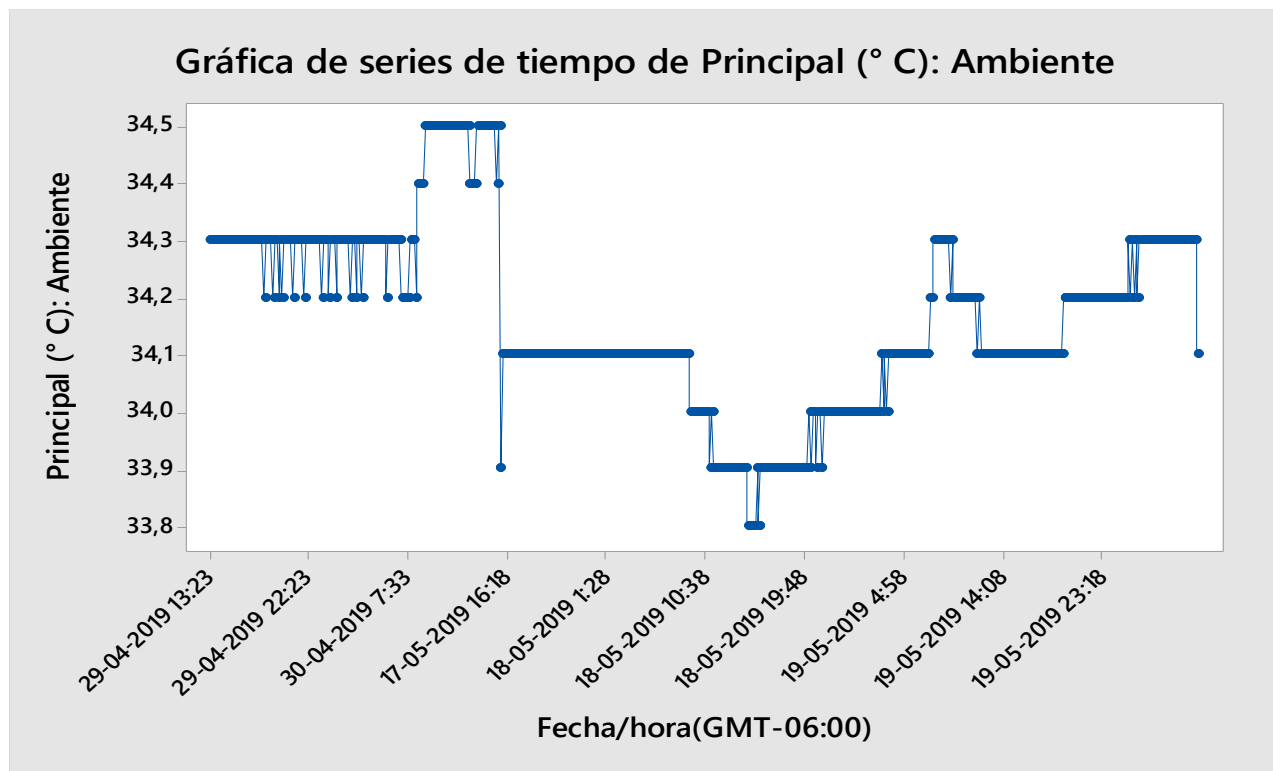


Figura 20. Gráfica de control de temperaturas de la posición 5 (Bandeja superior) del PHOR-02

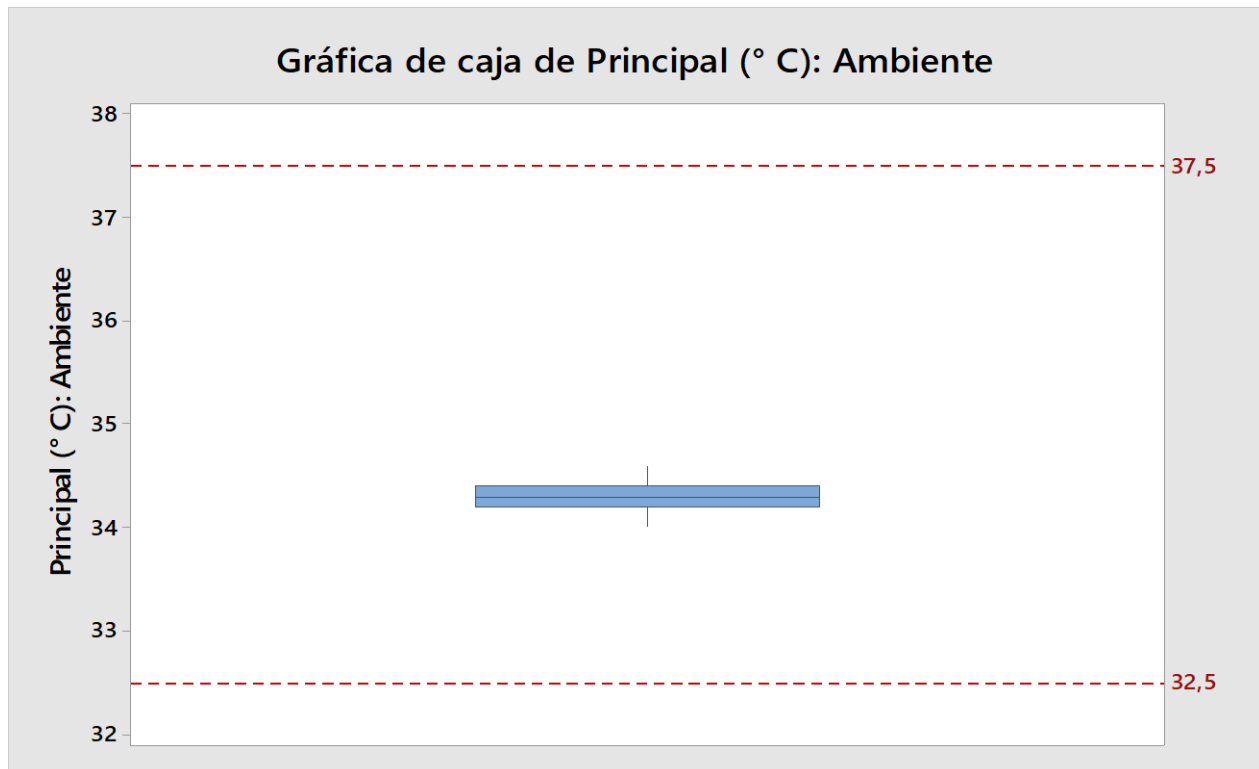
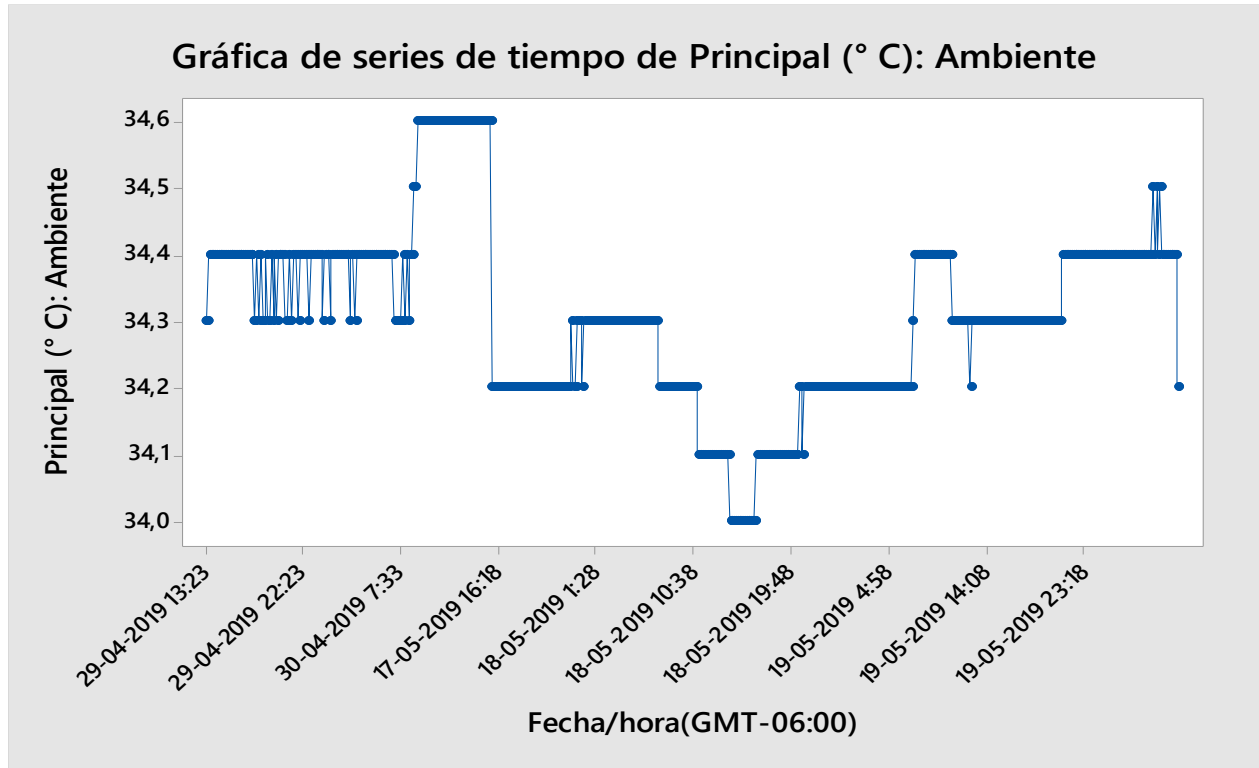


Figura 22. Gráfica de control de temperaturas de la posición 7 (Bandeja inferior) del PHOR-02

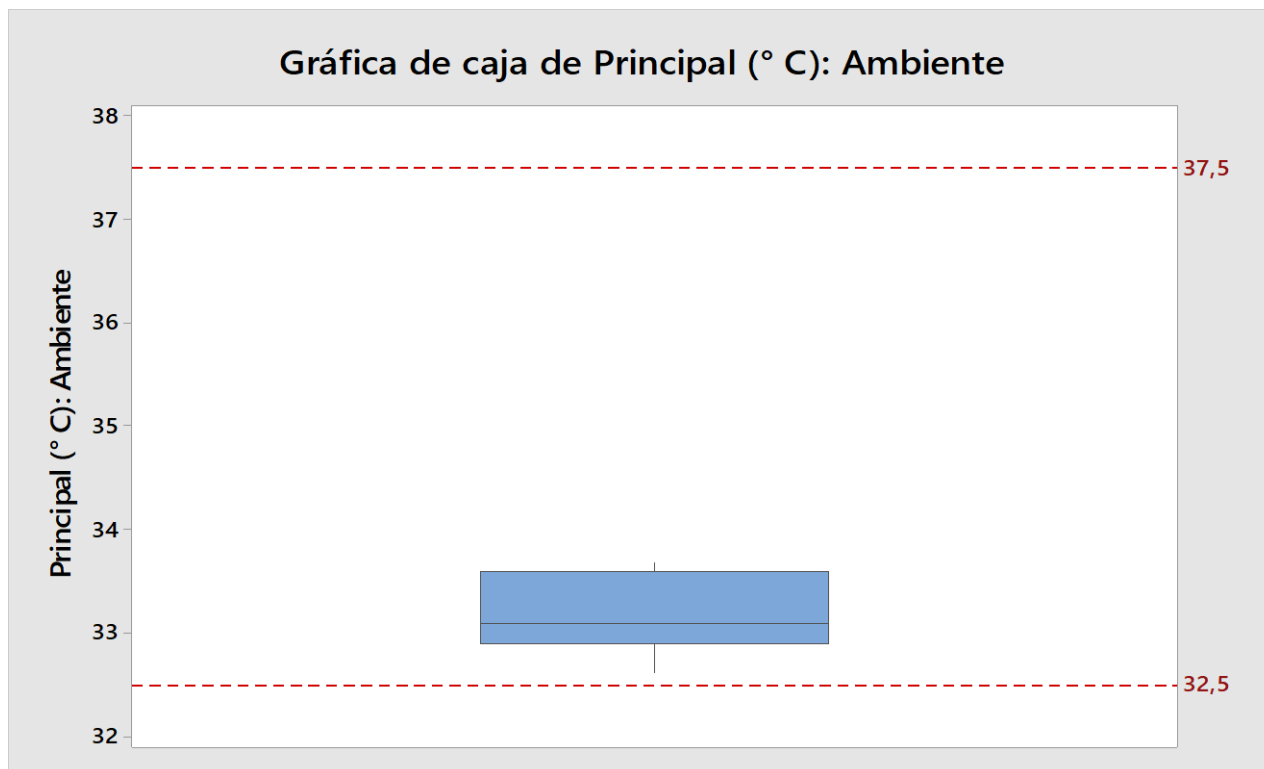
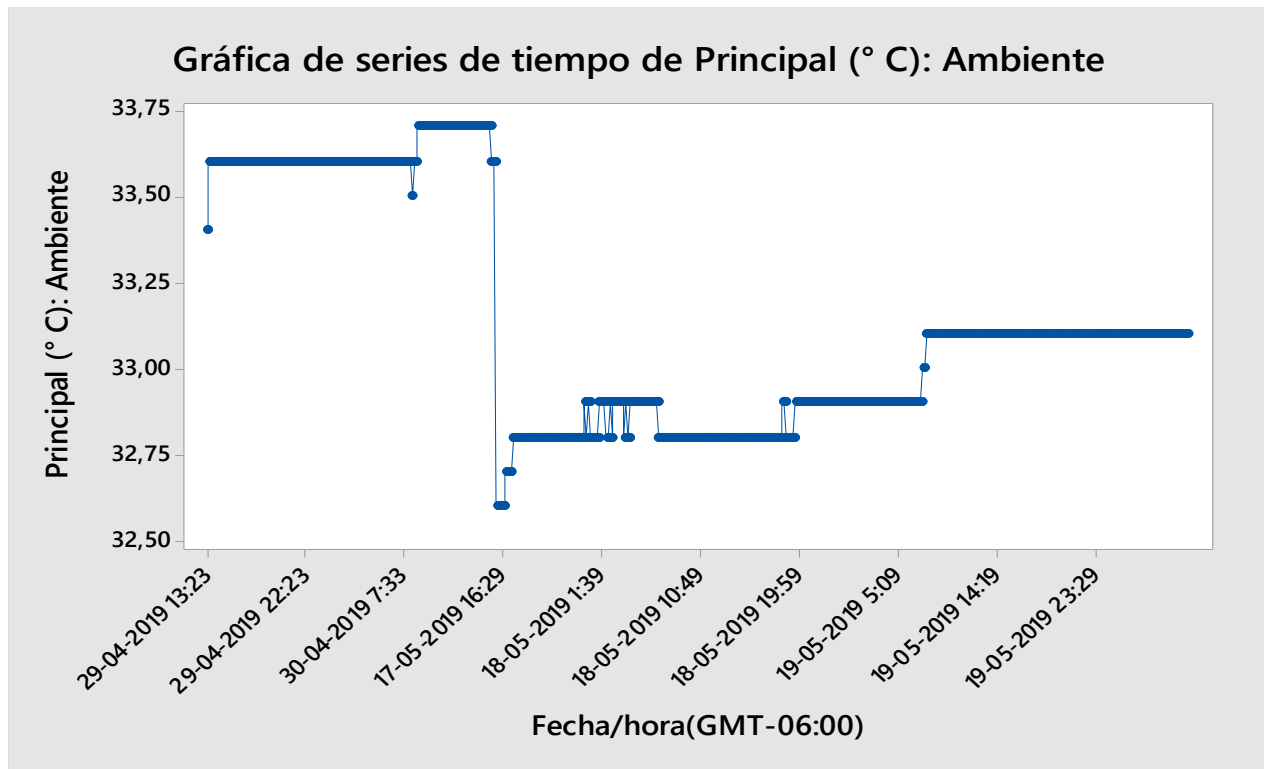


Figura 23. Gráfica de control de temperaturas de la posición 8 (Bandeja inferior) del PHOR-02

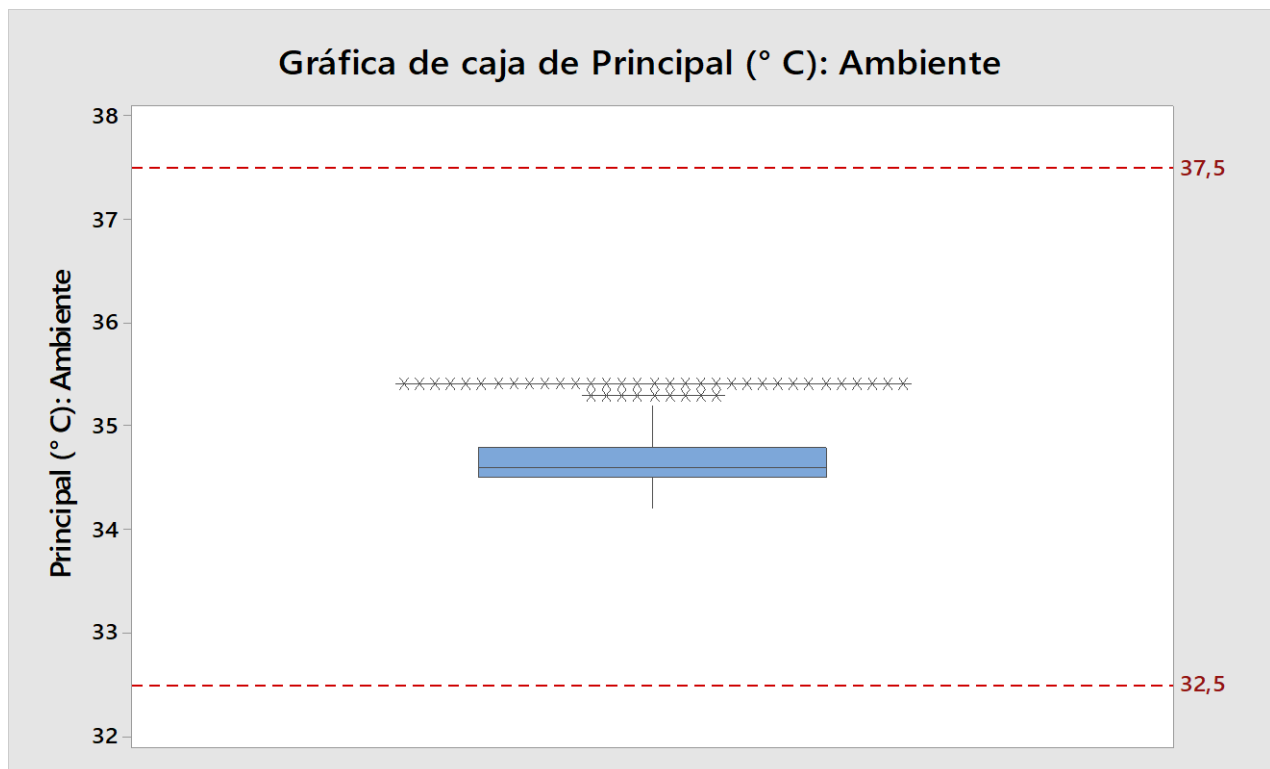
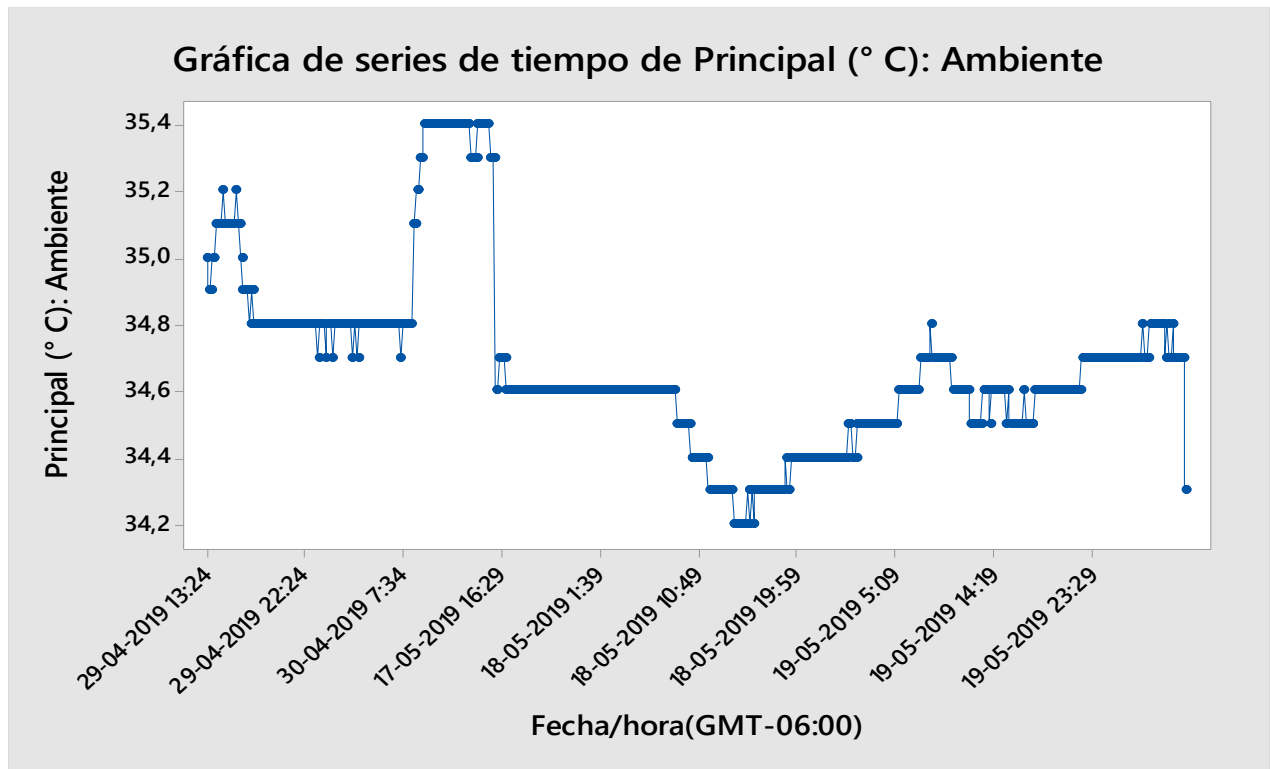
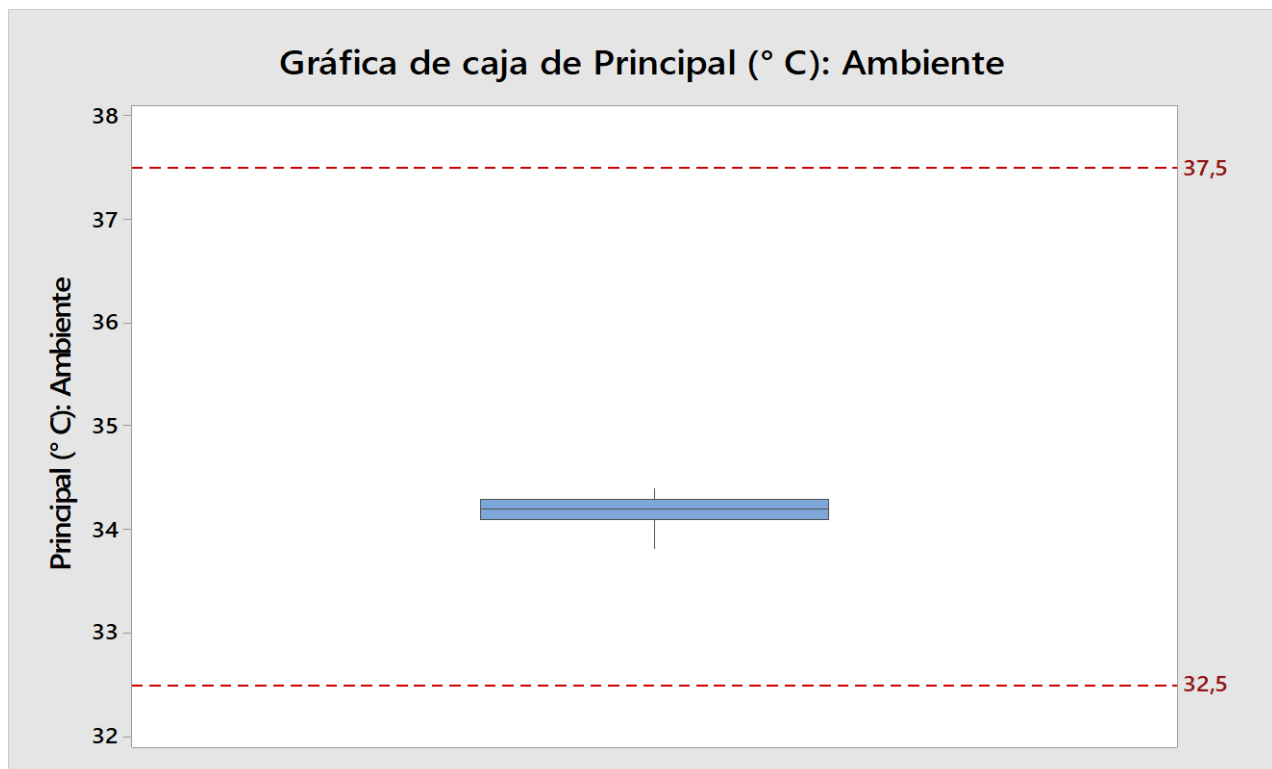
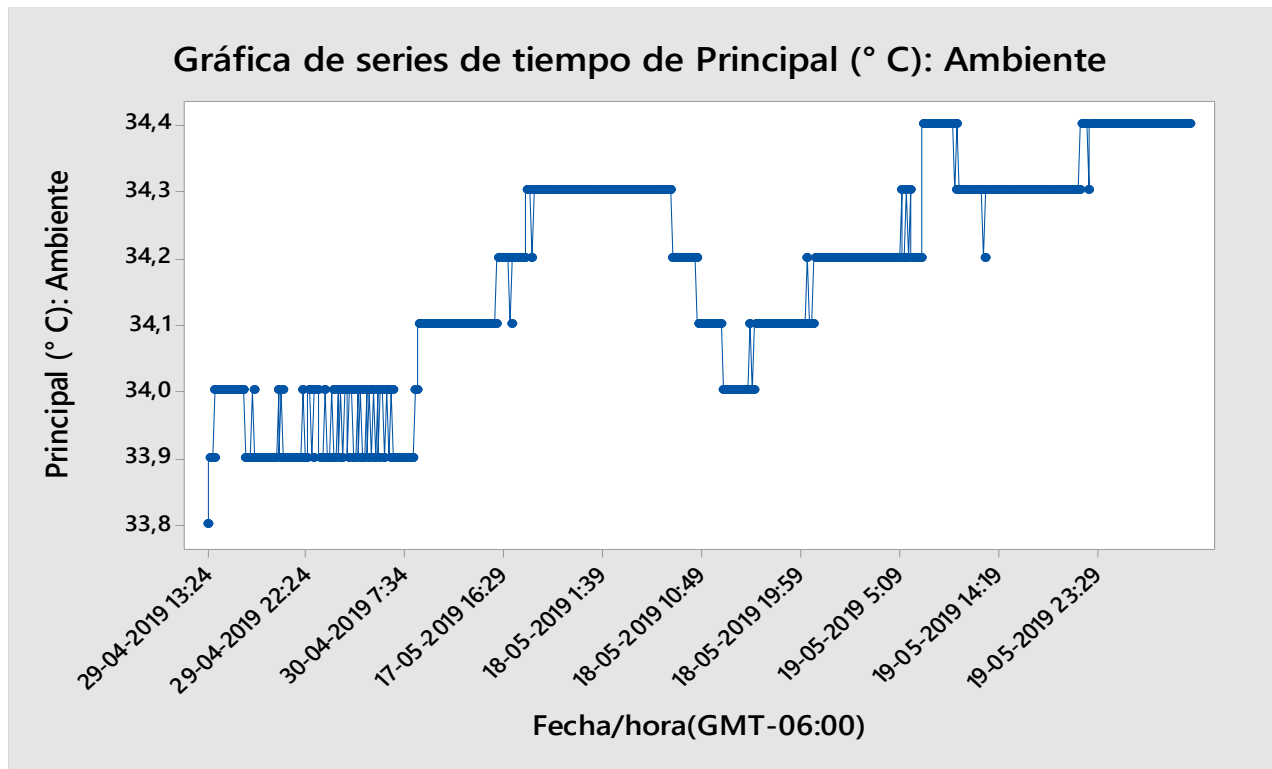


Figura 25. Gráfica de control de temperaturas de la posición 10 (Bandeja inferior) del PHOR-02

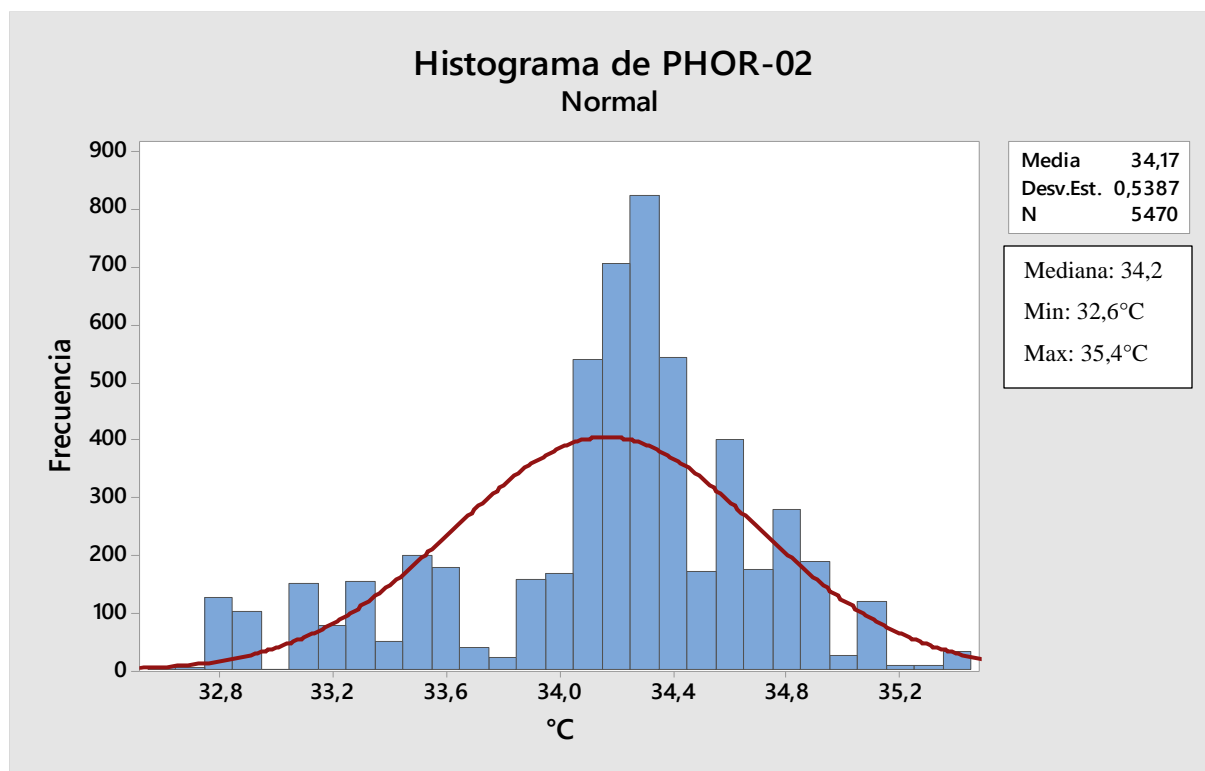


Para este equipo también se utilizaron gráficos diseñados con Minitab 18, para resumir la gran cantidad de datos de las 3 repeticiones del mapeo en las 10 posiciones del Horno Incubador PHOR-02 (véase la tabla 19); de la misma manera, en el primer tipo de gráfica, se demuestra la variación de temperaturas en una misma posición, y también en una posición con otra, en el transcurso de las 24 horas que duraba cada uno de los mapeos, los cuales también se muestran un poco irregulares, pero, igualmente, manteniéndose dentro de las especificaciones, como se puede ver en el segundo grupo de gráficos de cajas, los cuales ayudan a comprobar que todas las temperaturas estén dentro del rango o intervalo de confianza, que son los parámetros establecidos para la incubadora en el protocolo de calificación de Operación-Desempeño del equipo Horno Incubador PHOR-02, que en este caso sería de 32,5 a 37, 5 °C.

En las figuras 17 y 23, en los gráficos de caja, se muestran puntos fuera de línea, los cuales se dan por el pequeño rango de variación de temperatura que tuvo el equipo; por otro lado, el gráfico de la figura 22 se encuentra muy cercano al límite inferior, pero aun así se mantuvo dentro de las especificaciones y, aunque presente variación de temperaturas en diferentes posiciones del equipo, se demuestra que está funcionando correctamente, y dentro del rango de trabajo establecido por la industria en el protocolo, por lo que los resultados obtenidos por este equipo son efectivos.

Figura 26. Gráfica y datos del mapeo de temperatura del Horno Incubador PHOR-

02



De acuerdo con los datos descritos en la figura anterior, se puede comprobar que el equipo PHOR-02 se encuentra trabajando adecuadamente, y dentro de los parámetros establecidos por el Laboratorio Farmacéutico Costarricense, ya que se puede observar que todos los datos obtenidos en el mapeo térmico, realizado a este equipo, se encuentran dentro del rango de temperatura permitido para este equipo; esto se demuestra, ya que el rango es de 32,5 a 37,5 °C, y el valor máximo obtenido es de 35,4,°C, y el mínimo de 32,6,°C. Además, se puede observar que hay una desviación estándar de 0,539 entre todos los datos obtenidos, dando razón de que el equipo, a pesar de que tiene variaciones de temperatura y tiene un dato al límite del valor mínimo, mantiene todos los datos dentro del intervalo de confianza al 95%, por lo que se razona que el Horno Incubador PHOR-02 funciona correctamente, y que los resultados obtenidos, en todo análisis que se utilice, son de confianza.

Resultados de las pruebas de calificación de Instalación de la Incubadora PHOR-07

A continuación, se muestra una tabla, igual a las anteriores, de los otros equipos, donde se detallan resumidamente los criterios de aceptación y los resultados de las pruebas de calificación de instalación del Horno Incubador PHOR-07.

Tabla 33. Resumen de las pruebas de calificación de Instalación del Incubador PHOR-07

PRUEBAS	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	CONFORME
Prueba 1. Inspección general del equipo.	Verificar que no existan daños visibles.	El equipo no tiene daños visibles.	SÍ (x) NO ()
	Inspeccionar que el equipo esté nivelado.	El equipo se encuentra nivelado.	SÍ (x) NO ()
	Chequear que la puerta abra y cierre normalmente.	La puerta del equipo funciona correctamente.	SÍ (x) NO ()
Prueba 2. Revisión de la inclusión del equipo en el Sistema de Mantenimiento.	El equipo a calificar se encuentra incluido en el Sistema de Mantenimiento.	El equipo se encuentra dentro del sistema de mantenimiento de la industria.	SÍ (x) NO ()
Prueba 3. Lista de Repuestos y Accesorios.	Se encuentra activa y actualizada la lista de Repuestos disponible.	La lista actual está vigente, y se encuentra actualizada.	SÍ (x) NO ()
	Se encuentran disponibles los Repuestos del equipo.	Los repuestos del equipo están disponibles.	SÍ (x) NO ()

Prueba 4. Instalación eléctrica del Equipo.	El equipo se encuentra conectado a un Voltaje (V) adecuado ($110\text{ V} \pm 20\%$).	El voltaje obtenido fue de 122,7 V.	SÍ (x) NO ()
Prueba 5. Instalación del Equipo.	La zona de utilización del equipo es la adecuada.	El equipo se encuentra en una superficie plana dentro del laboratorio de microbiología.	SI (x) NO ()
	El equipo se encuentra correctamente instalado.	El equipo funciona adecuadamente, y cuenta con todos los documentos de identificación.	SÍ (x) NO ()

De acuerdo con la tabla 33, que muestra el resumen de todas las pruebas para la calificación de instalación del Horno Incubador PHOR-07, se puede observar que, igual a los equipos anteriores, todas las pruebas aplicadas a este equipo fueron conformes, según lo establecido en el protocolo de calificación de instalación, elaborado en la industria farmacéutica y, por lo tanto, se considera que este equipo está correctamente instalado, y se encuentra en un área donde su operación es sencilla para el personal entrenado para su uso.

Resultados de la prueba de Calificación de Operación-Desempeño del Horno Incubador PHOR-07

Verificación de calibración de los monitores de temperatura

En la siguiente tabla se pueden observar algunas características de los Termohigrómetros utilizados en la calificación de operación-desempeño del equipo PHOR-07.

Tabla 34: Revisión de los requisitos de Calibración de los Monitores de temperatura

Instrumento: Monitores de Temperatura			Calibrado Sí/No	N° de Referencia	Fecha de Vencimiento de Calibración
Marca	Modelo	Serie			
TEMPTALE PLUS 4	H4600-03-001	FCP26005Q0	SÍ	MTHU-54	24-07-2019
TEMPTALE PLUS 4	H4600-03-001	FCP2600650	SÍ	MTHU-55	24-07-2019
TEMPTALE PLUS 4	H4600-03-001	FCP26006F0	SÍ	MTHU-56	24-07-2019
TEMPTALE PLUS 4	H4600-03-001	FCP26006J0	SÍ	MTHU-57	24-07-2019
TEMPTALE PLUS 4	H4600-03-001	FCP26007P0	SÍ	MTHU-58	24-07-2019
TEMPTALE PLUS 4	H4600-03-001	FCP2600880	SÍ	MTHU-59	24-07-2019
TEMPTALE PLUS 4	H4600-03-001	FCP2600C00	SÍ	MTHU-60	24-07-2019
TEMPTALE PLUS 4	H4600-03-001	FCP2600CN0	SÍ	MTHU-61	24-07-2019
TEMPTALE PLUS 4	H4600-03-001	FCP2600DF0	SÍ	MTHU-62	24-07-2019
TEMPTALE PLUS 4	H4600-03-001	FCP2600DQ0	SÍ	MTHU-63	24-07-2019

De acuerdo con los datos de la tabla 34, se puede observar que todos los Termohigrómetros utilizados para la prueba de mapeo de temperatura del equipo Horno Incubador PHOR-07 están debidamente calibrados y, por lo tanto, se certifica que los datos obtenidos son verídicos.

Prueba 1. Prueba de Mapeo de temperatura del Horno Incubador PHOR-07

Tabla 35: Resultados Obtenidos en las pruebas de mapeo de temperatura Incubador PHOR-07

Prueba	Operación	Resultado Esperado	Resultado Obtenido	Pasa/No Pasa
P 1.1	Mapeo de temperatura del Incubador a 43,5 °C.	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de 41 a 46 °C.	(Véanse los resultados en los reportes generados por los sensores).	Pasa.
P 1.2	Mapeo de temperatura del Incubador a 43,5 °C.	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de 41 a 46 °C.	(Véanse los resultados en los reportes generados por los sensores).	Pasa.
P 1.3	Mapeo de temperatura del Incubador a 43,5 °C.	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de 41 a 46 °C.	(Véanse los resultados en los reportes generados por los sensores).	Pasa.

Gráficos de control para la prueba de mapeo de temperatura del equipo PHOR-07

Figura 27. Gráfica de control de temperaturas de la posición 1 (Bandeja superior) del PHOR-07

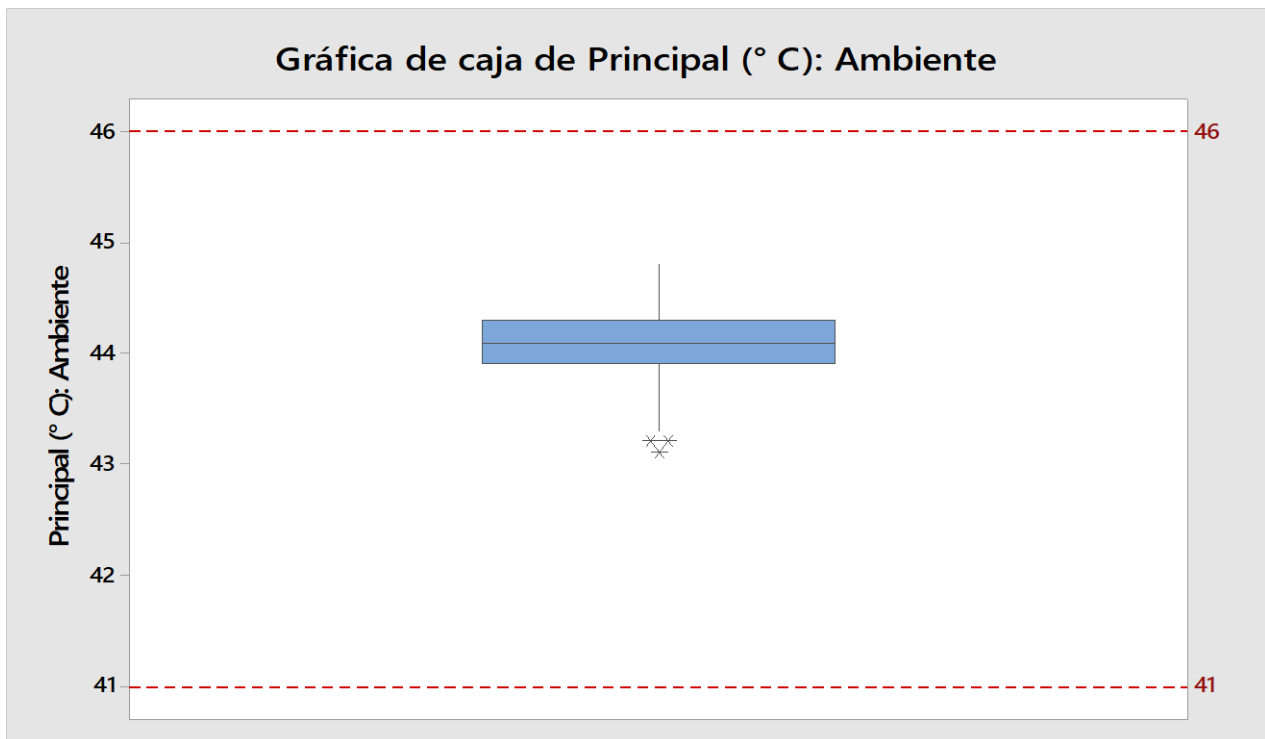
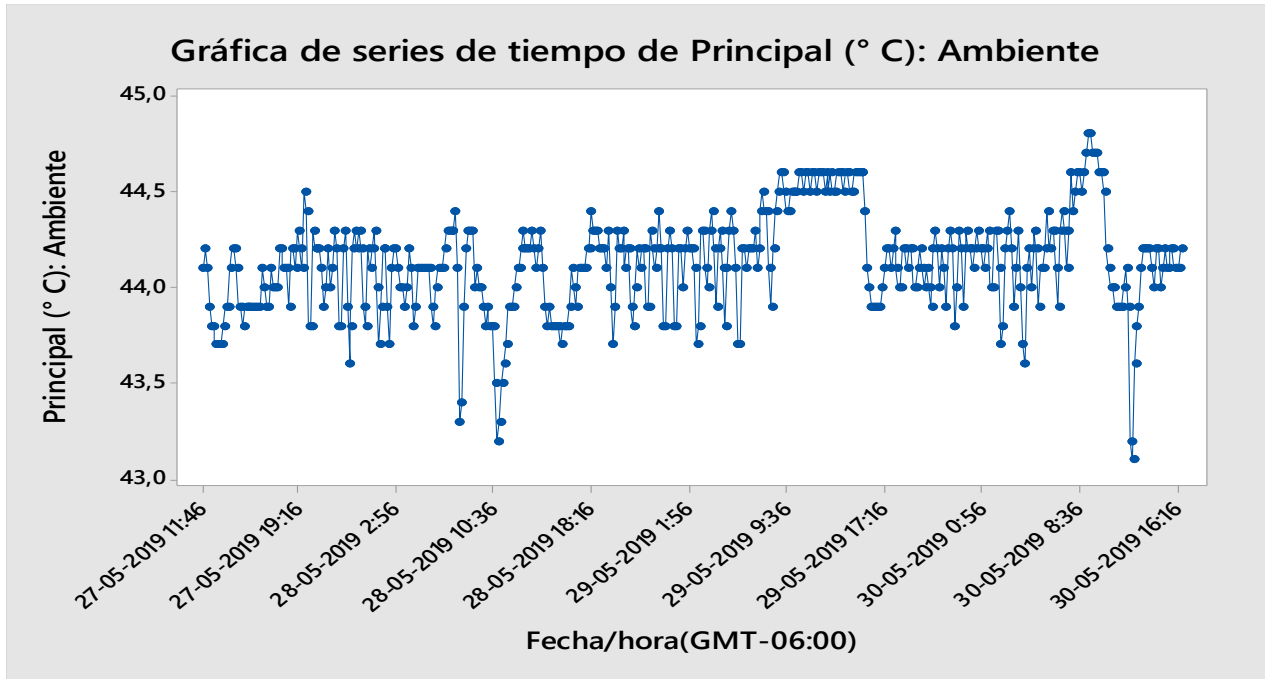


Figura 28. Gráfica de control de temperaturas de la posición 2 (Bandeja superior) del PHOR-07

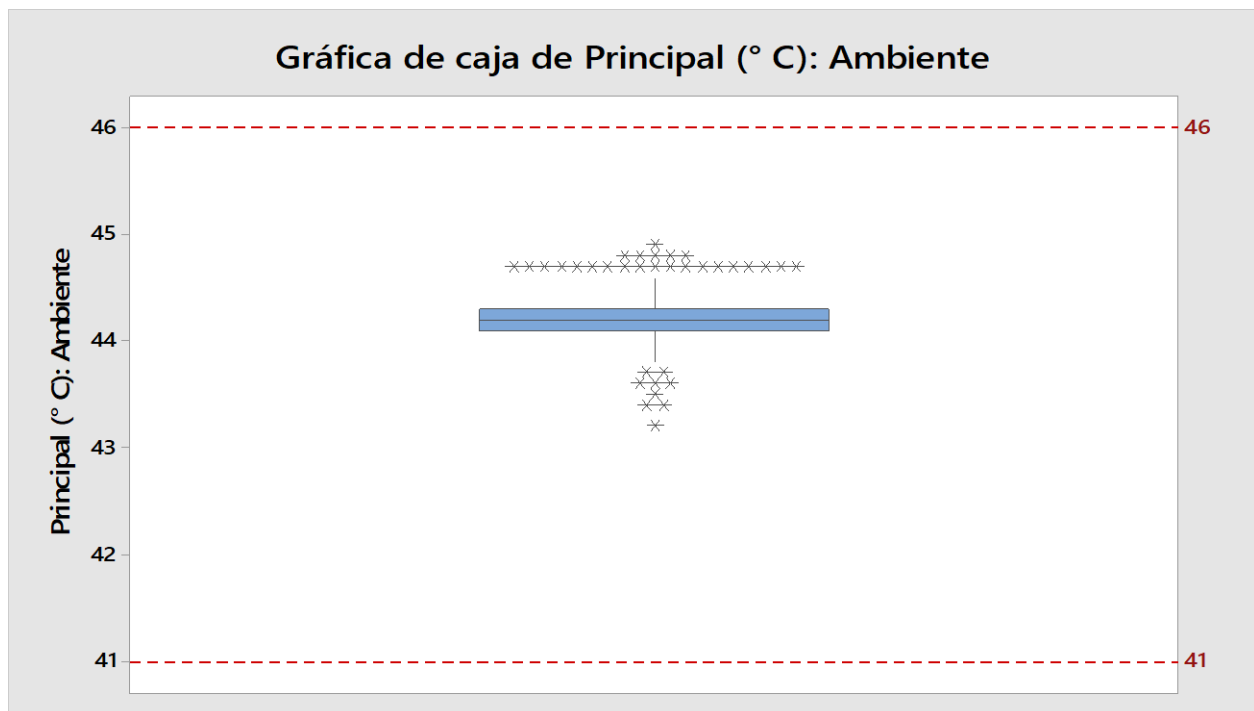
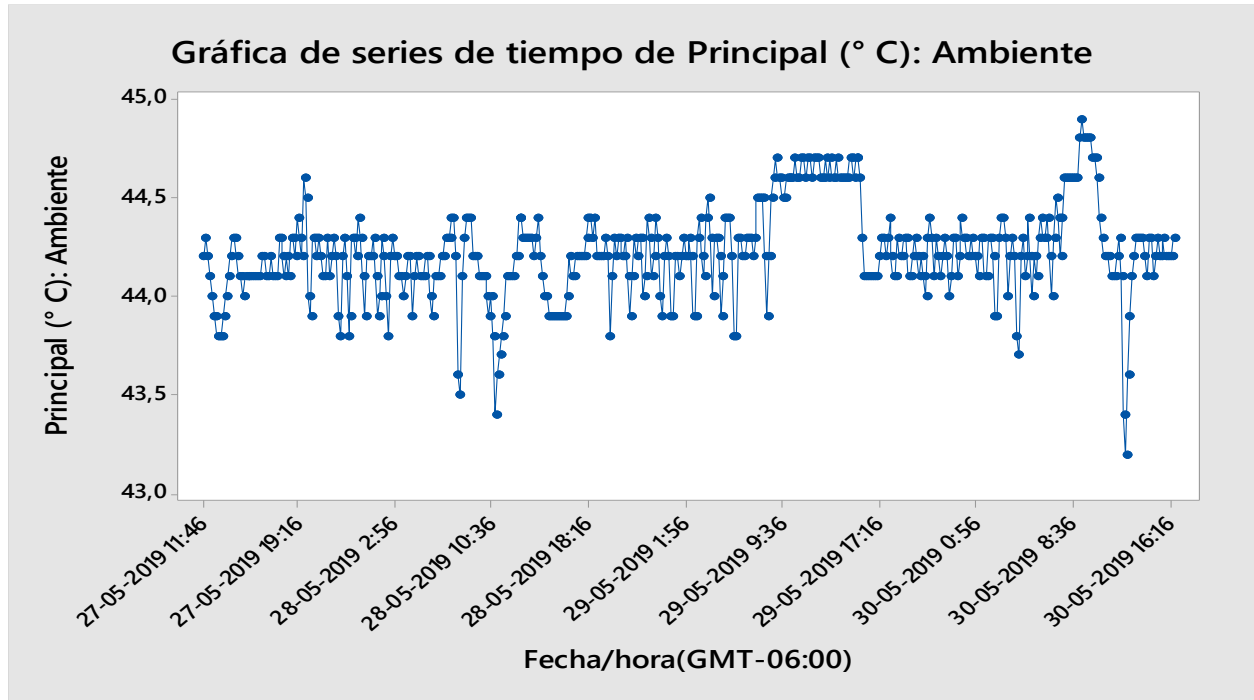


Figura 29. Gráfica de control de temperaturas de la posición 3 (Bandeja superior) del PHOR-07

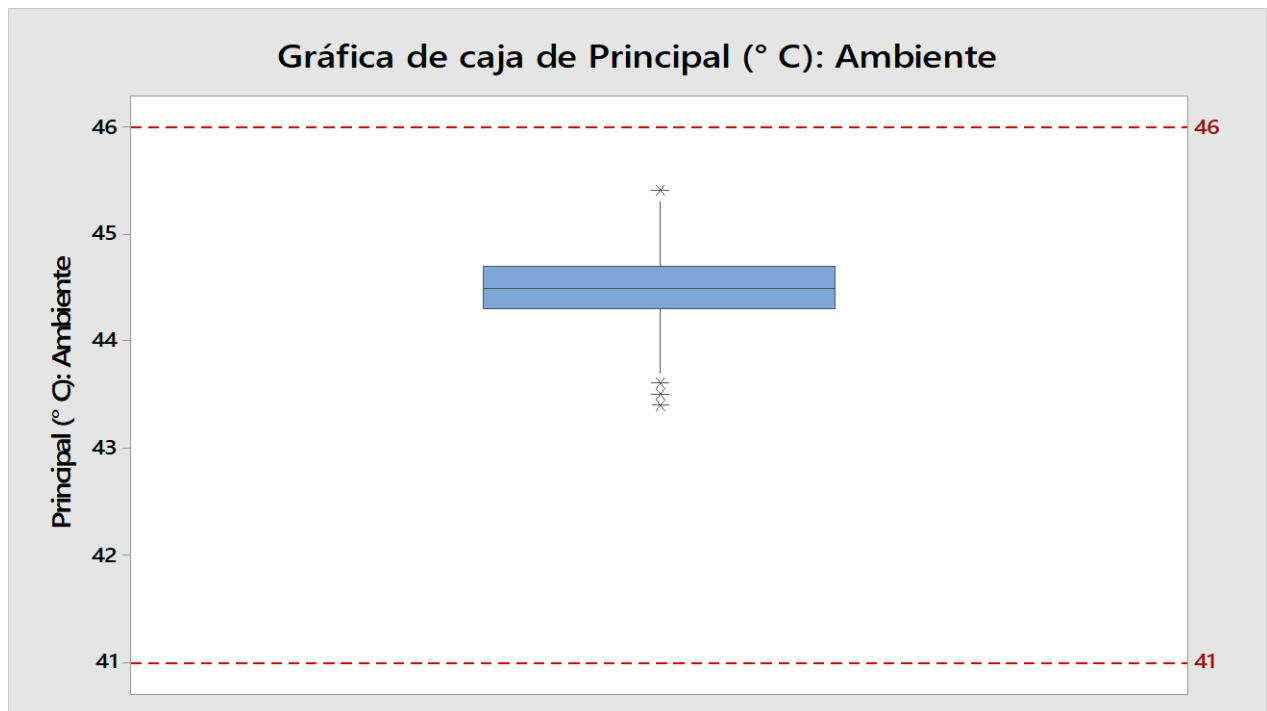
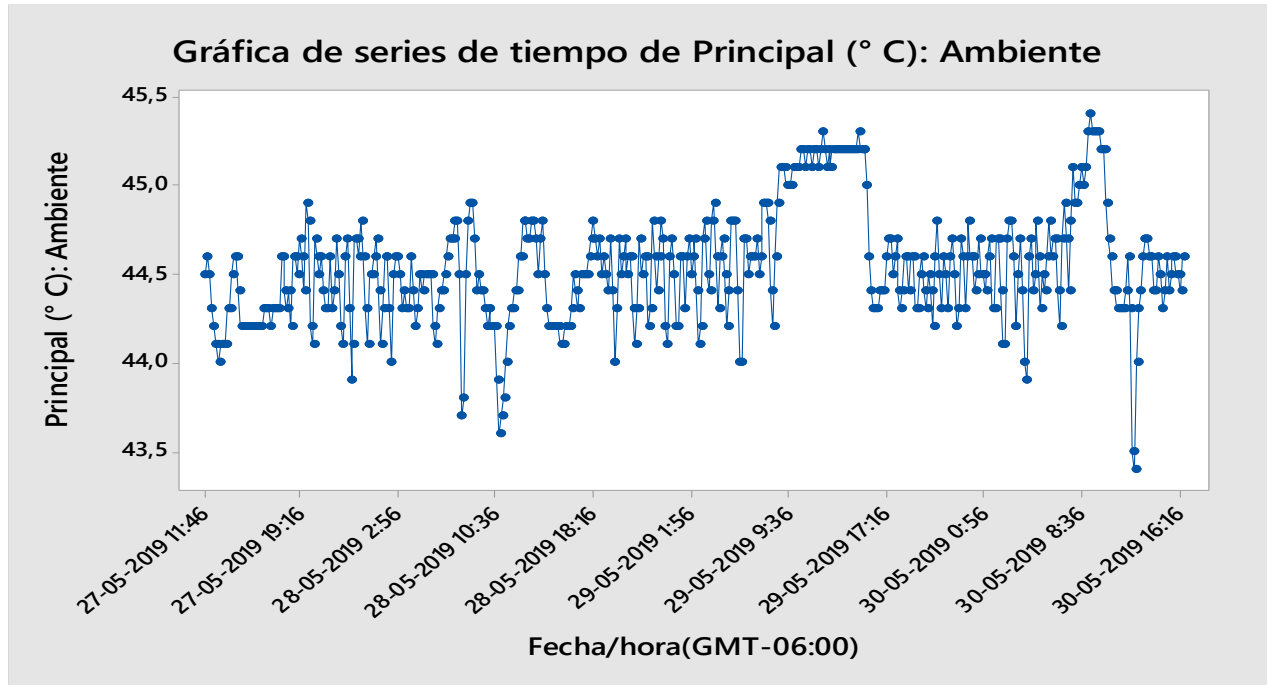


Figura 30. Gráfica de control de temperaturas de la posición 4 (Bandeja superior) del PHOR-07

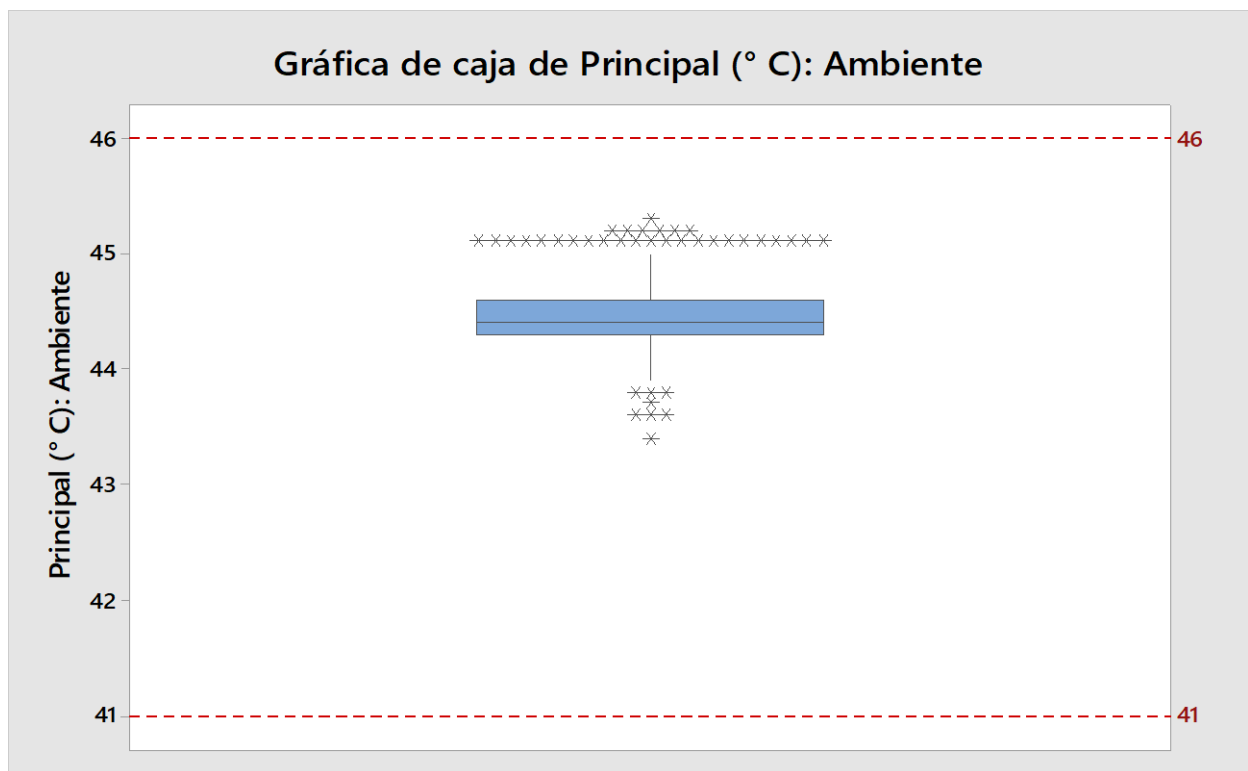
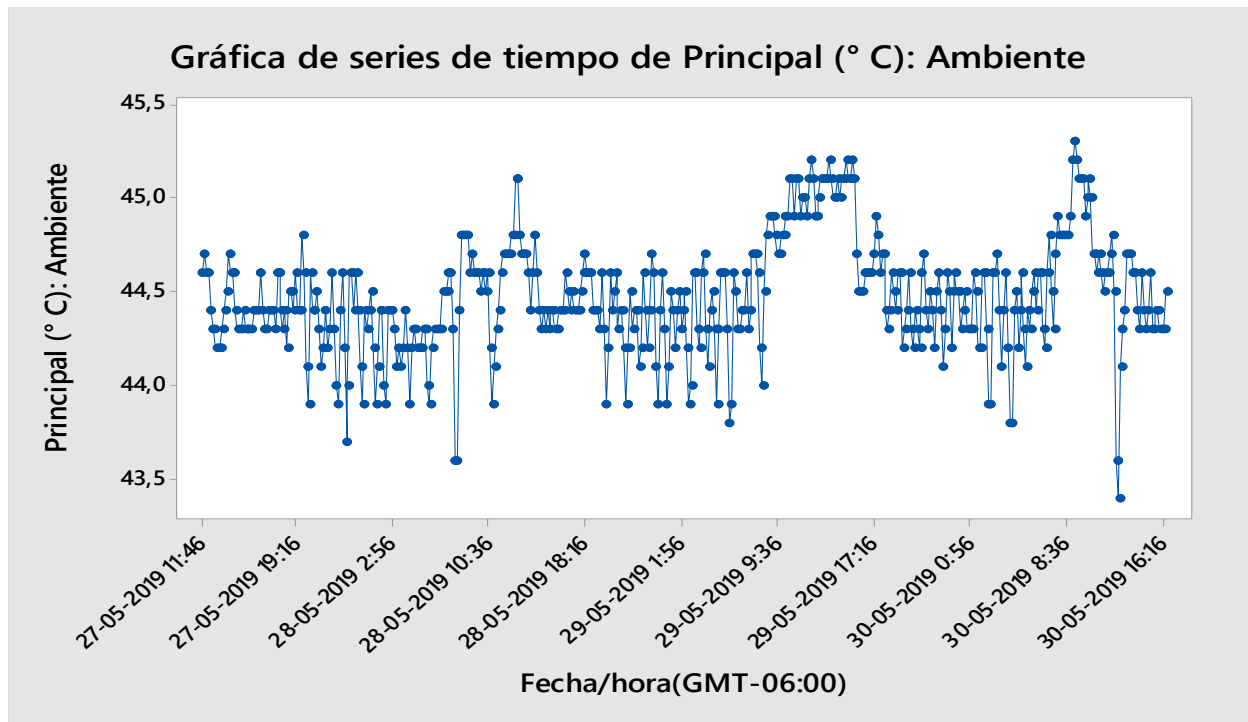


Figura 31. Gráfica de control de temperaturas de la posición 5 (Bandeja superior) del PHOR-07

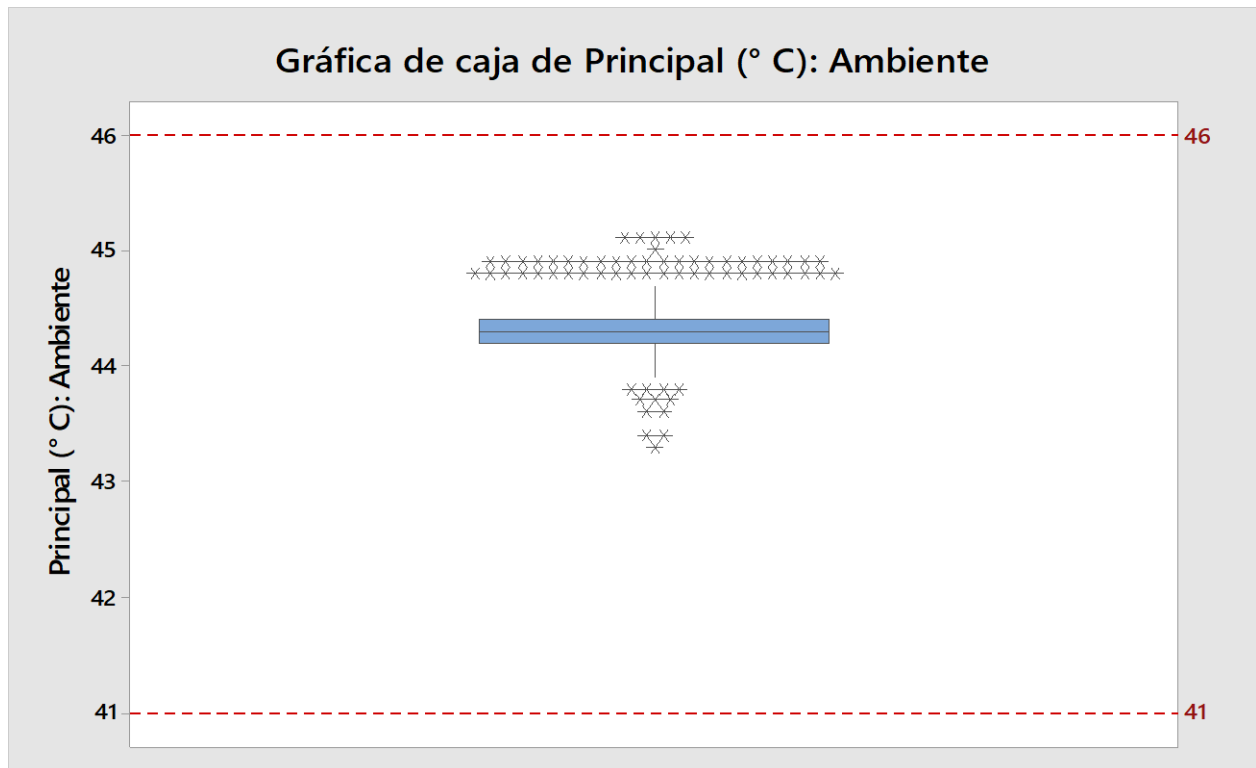
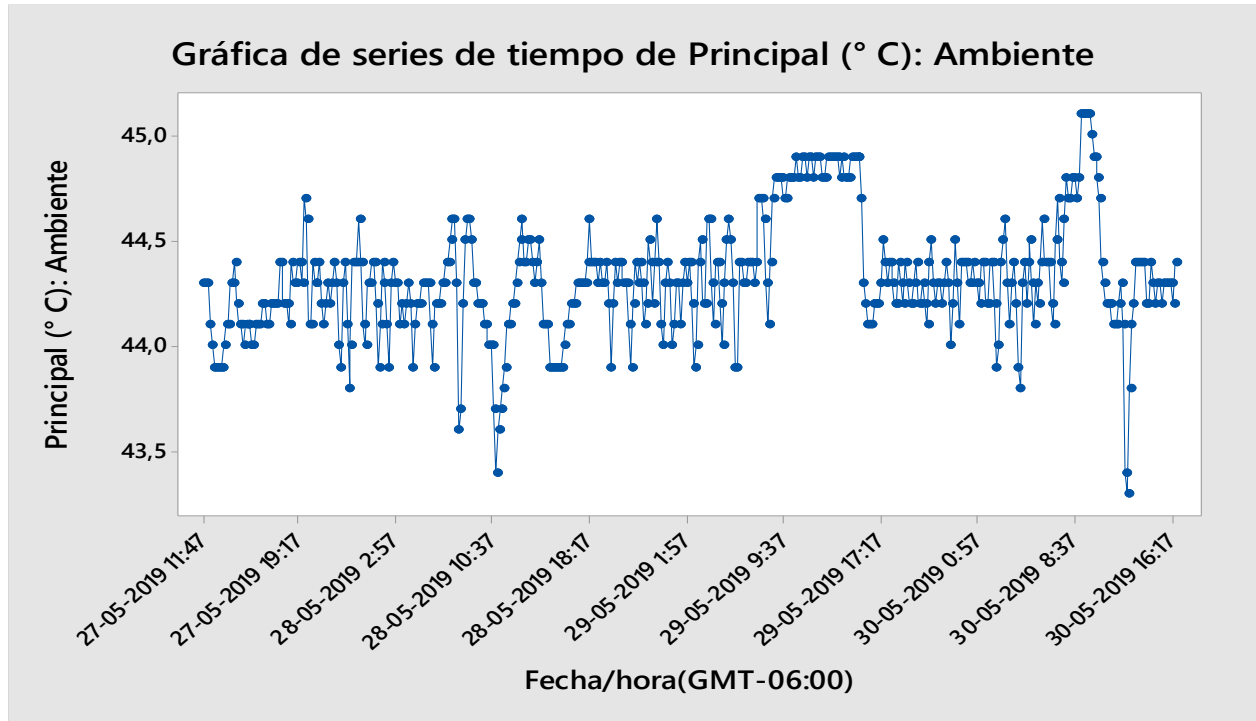


Figura 32. Gráfica de control de temperaturas de la posición 6 (Bandeja inferior) del PHOR-07

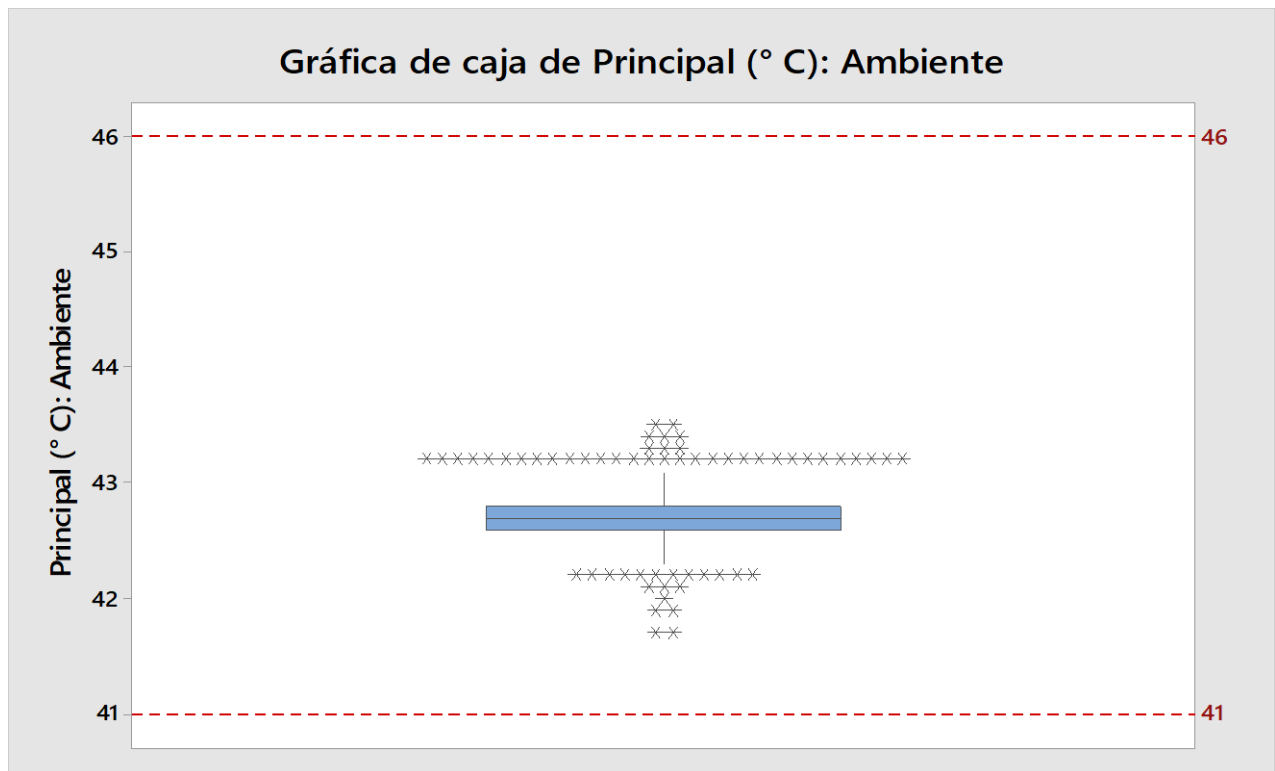
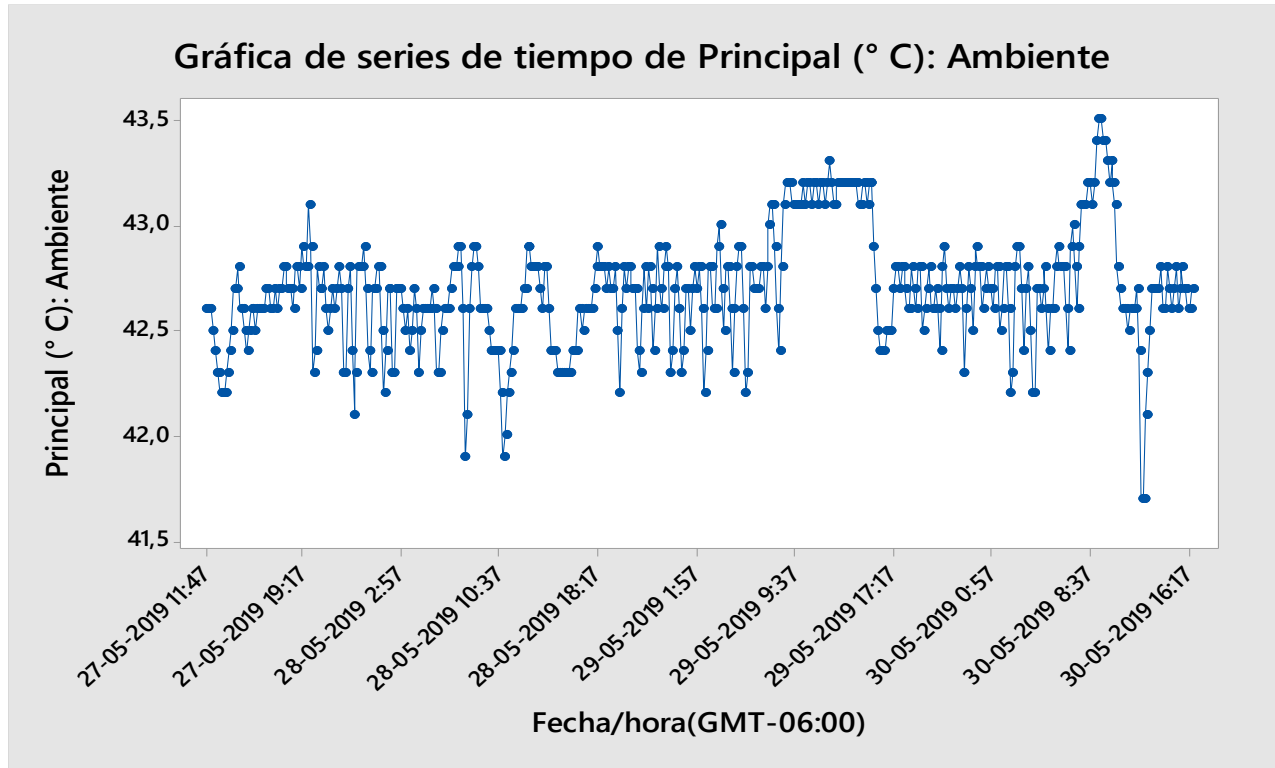


Figura 33. Gráfica de control de temperaturas de la posición 7 (Bandeja inferior) del PHOR-07

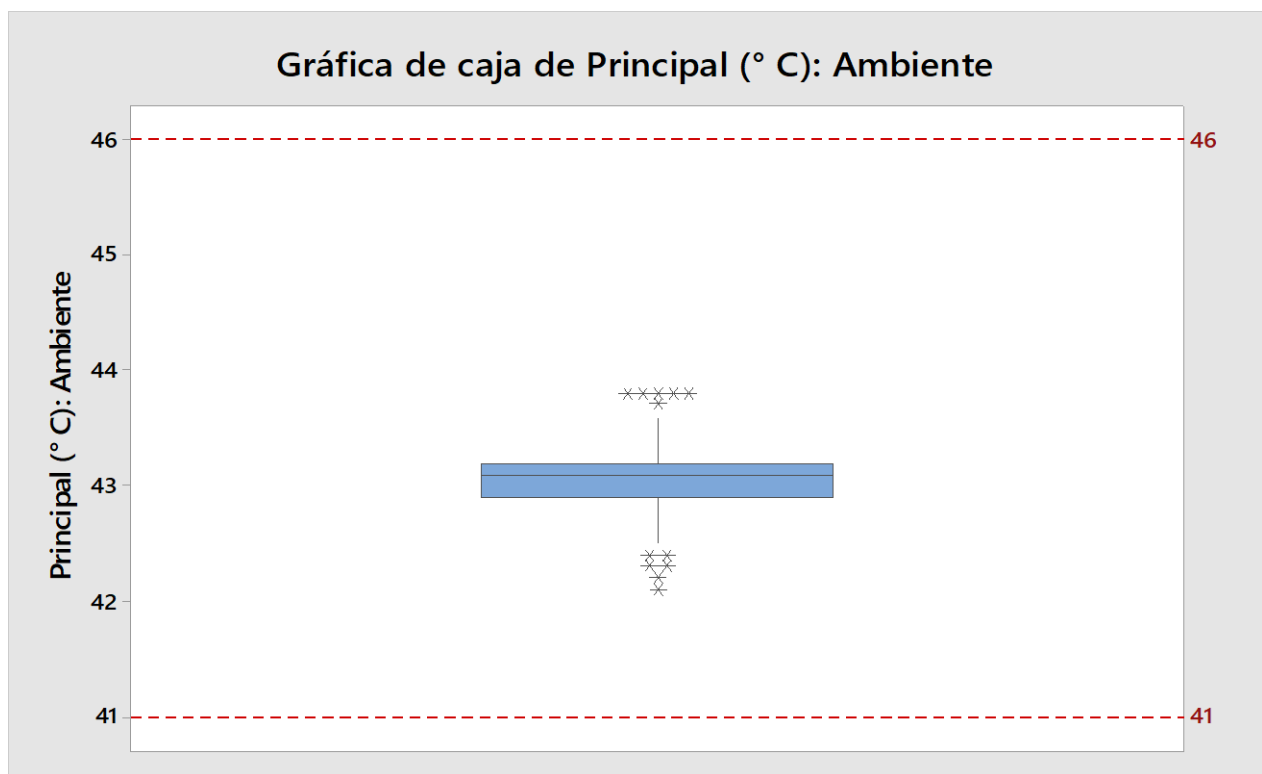
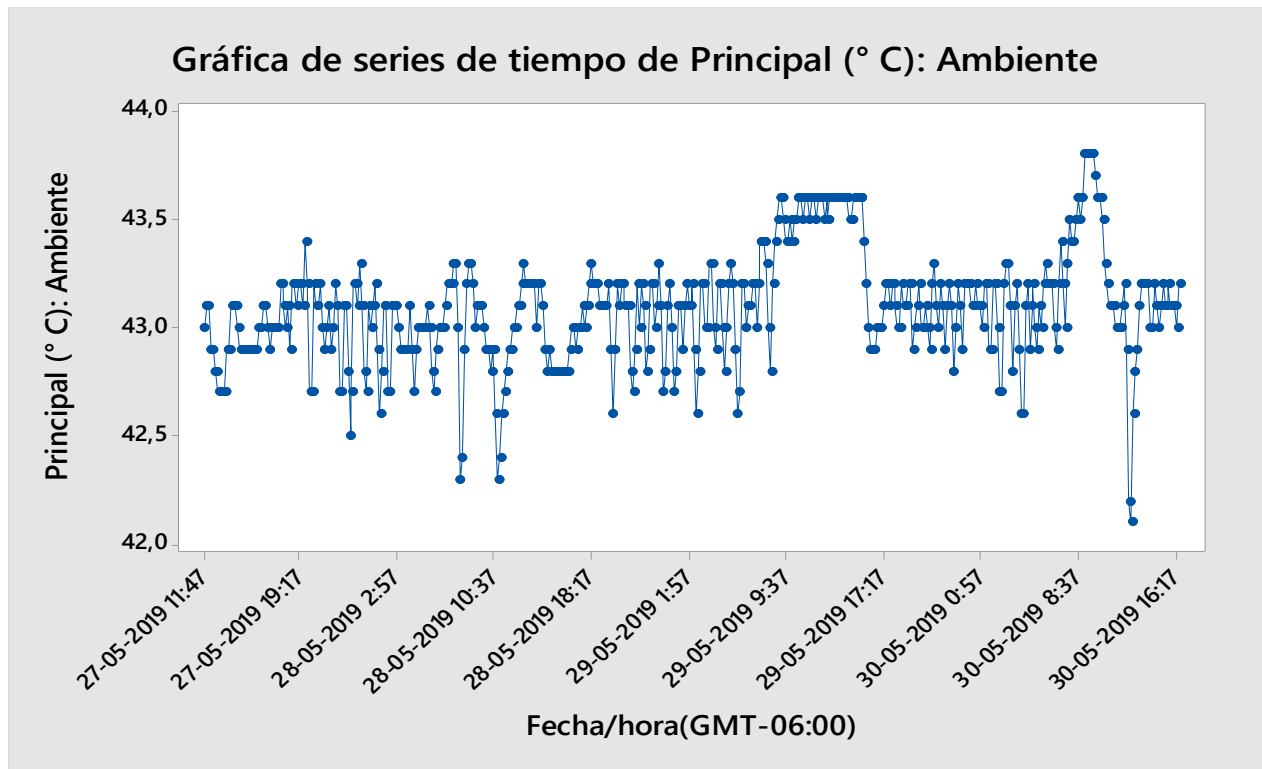


Figura 34. Gráfica de control de temperaturas de la posición 8 (Bandeja inferior) del PHOR-07

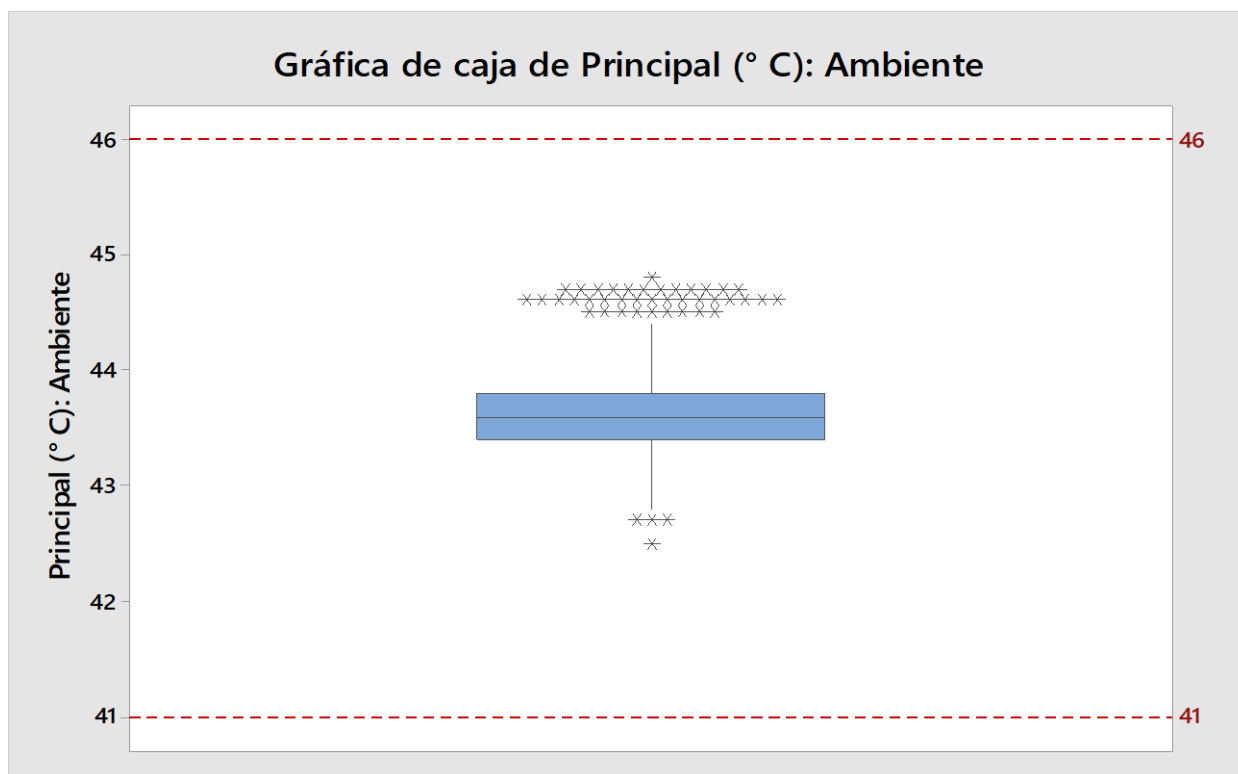
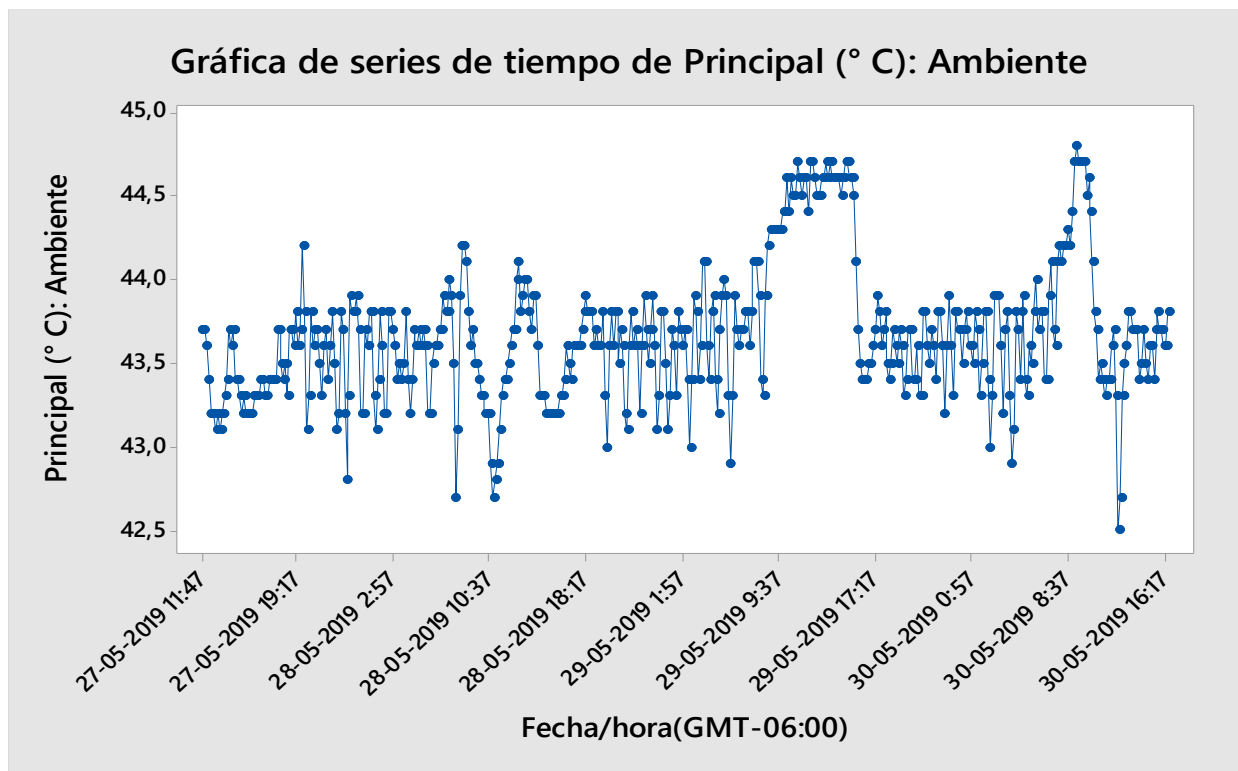


Figura 35. Gráfica de control de temperaturas de la posición 9 (Bandeja inferior) del PHOR-07

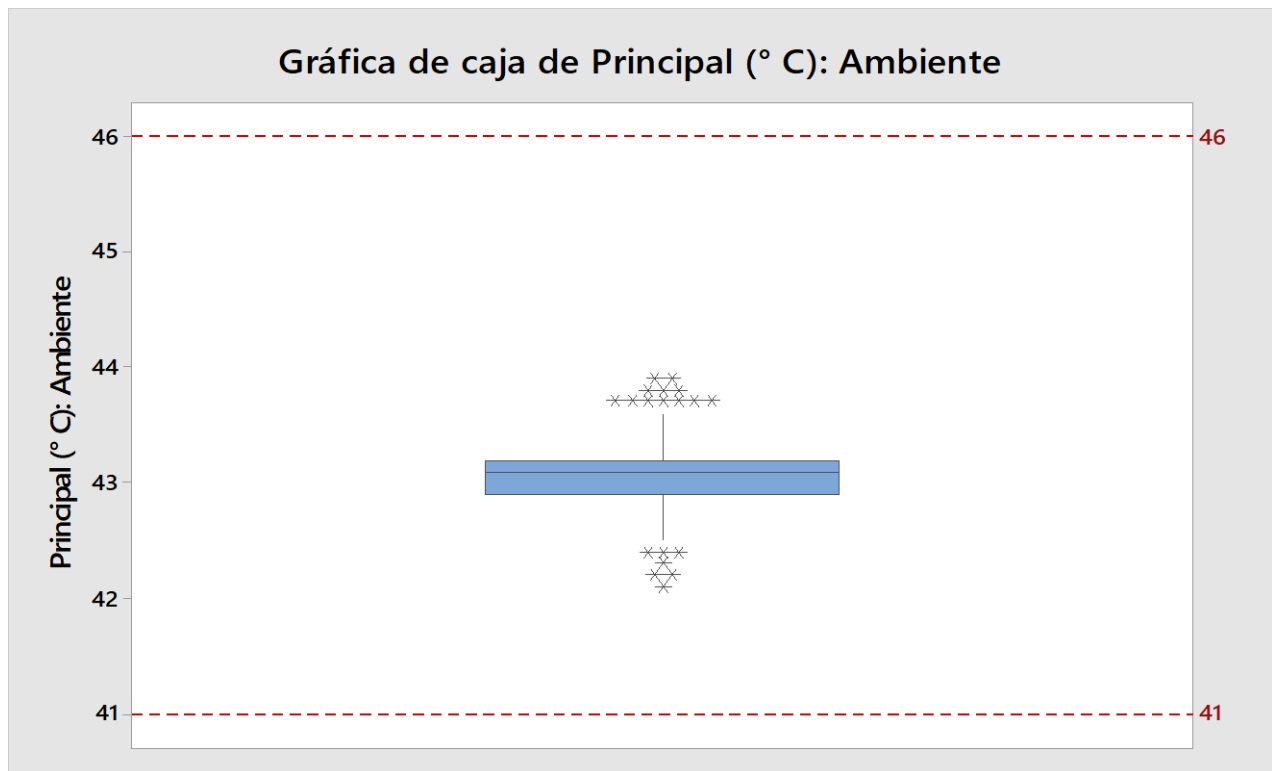
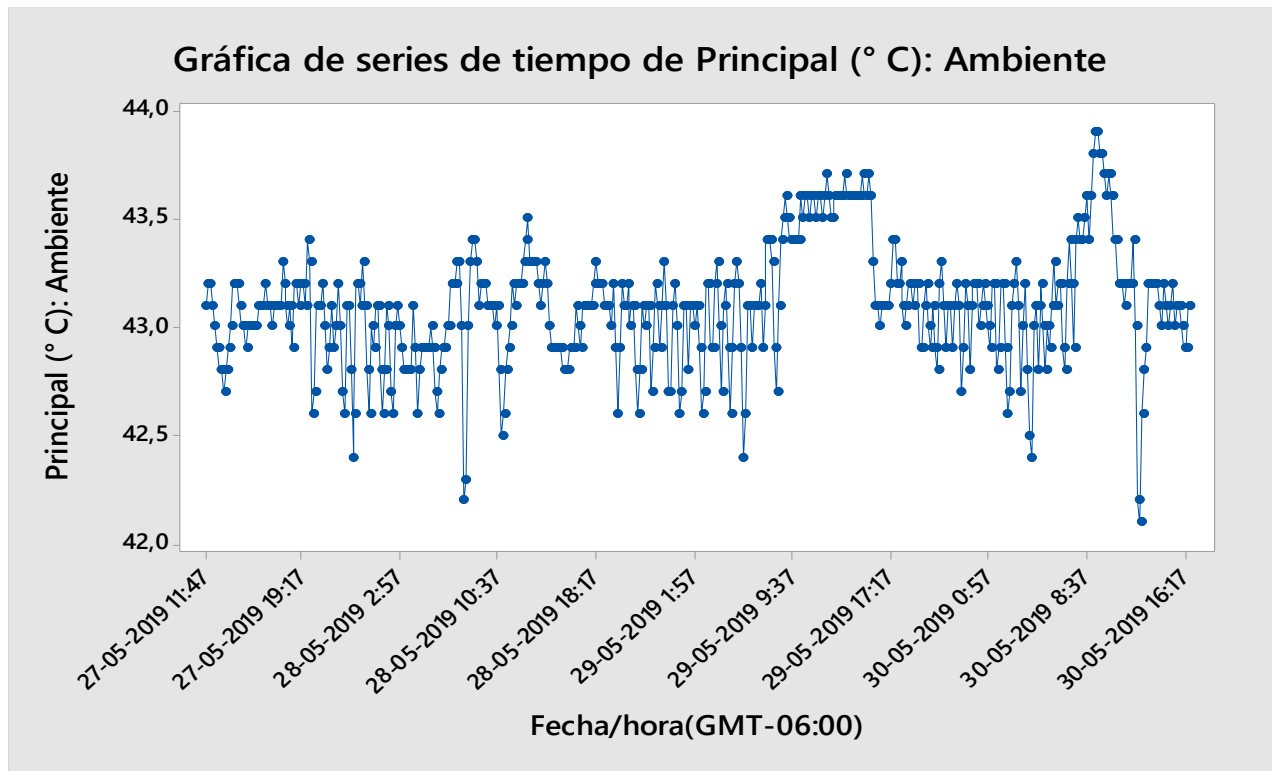
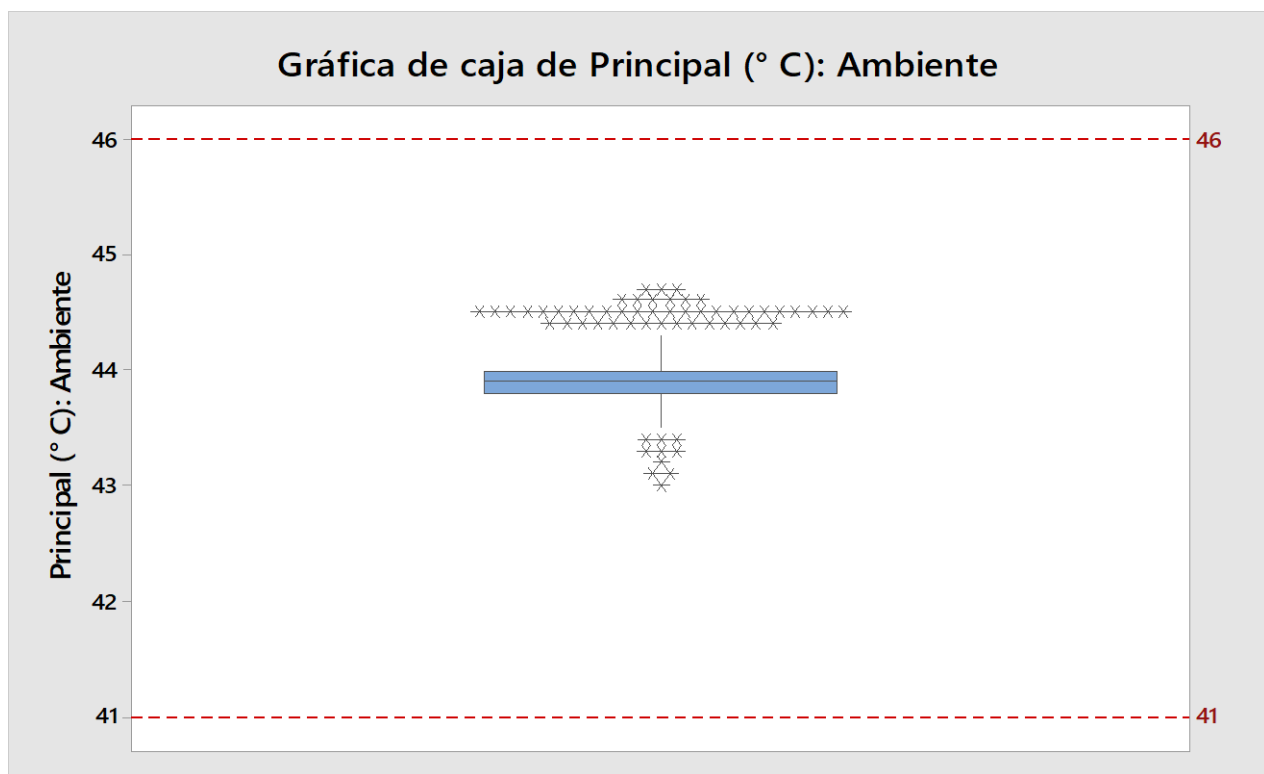
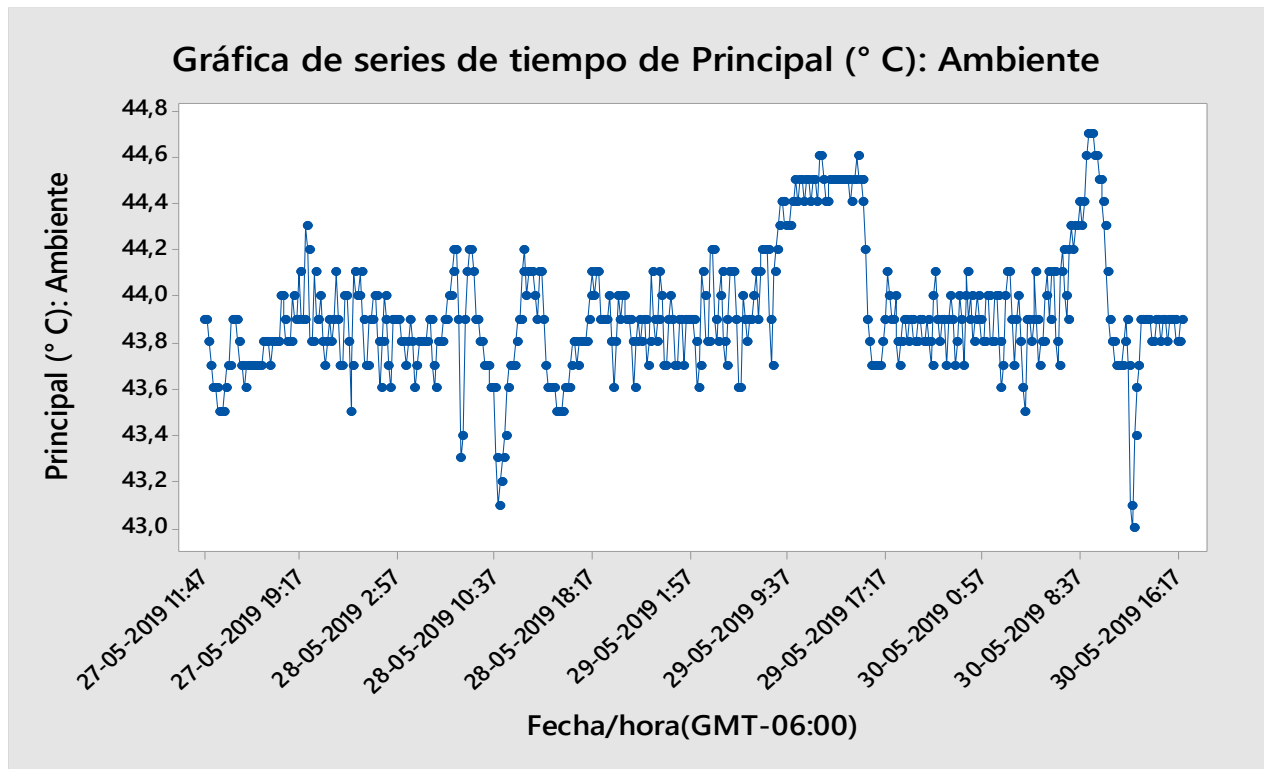


Figura 36. Gráfica de control de temperaturas de la posición 10 (Bandeja inferior) del PHOR-07

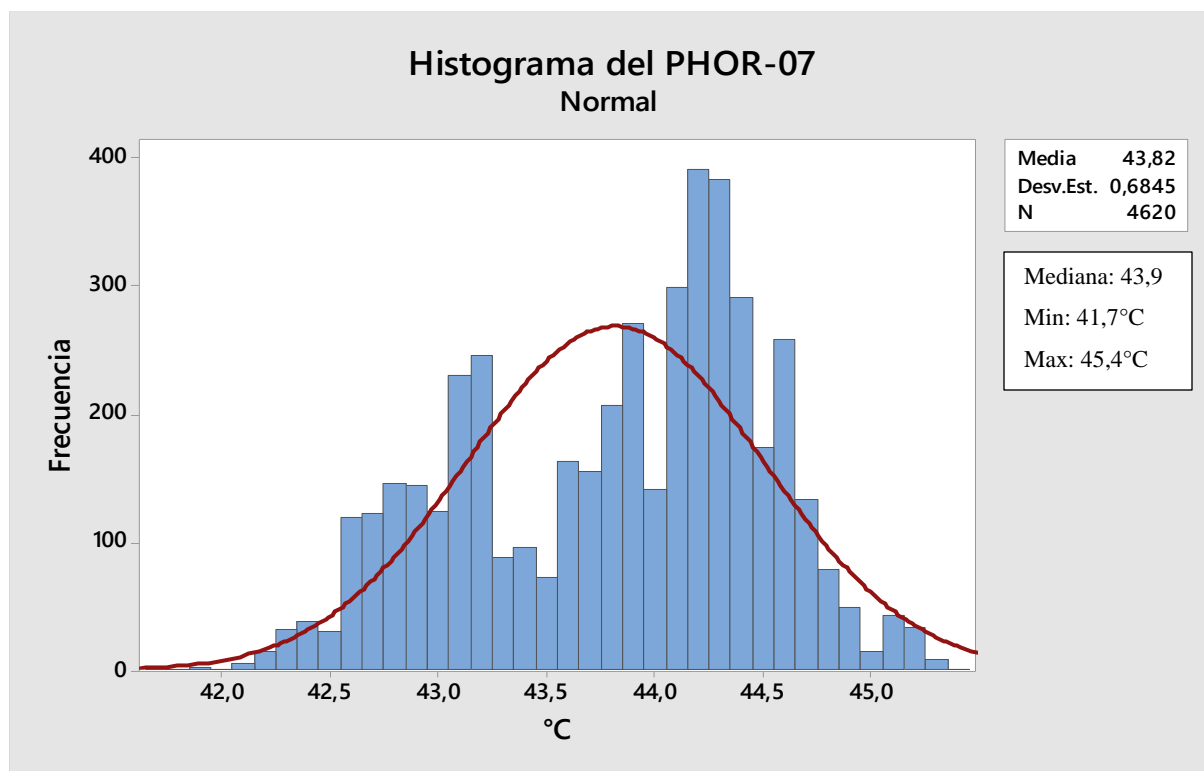


Los gráficos mostrados, al igual que los anteriores, resumen la gran cantidad de datos de las 3 repeticiones del mapeo en las 10 posiciones del Horno Incubador PHOR-07 (véase la tabla 19). Con el primer tipo de gráfica se pretende demostrar la variación de temperatura tanto en una misma posición como también en una posición con otra, en el transcurso de las 24 horas que duraba cada uno de los mapeos, los cuales se muestran un poco irregulares, pero manteniéndose dentro de las especificaciones, como se puede observar en el segundo grupo de gráficos, el cual es para ver que todas las temperaturas estén dentro del rango o intervalo de confianza, que son los parámetros establecidos para la incubadora en el protocolo de calificación de Operación-Desempeño del equipo Horno Incubador PHOR-07, que en este caso sería de 41,0 a 46,0 °C.

En este equipo se mostraron varios gráficos de caja con puntos fuera de línea, los cuales se dan por la pequeña variación de la temperatura que hubo en estos mapeos, ya que se mantuvo por lo general de 42 a 44°C y, aunque se presenten estas variaciones de temperatura en diferentes posiciones, se demuestra que el equipo está funcionando correctamente, y dentro del rango de trabajo establecido por la industria en el protocolo, por lo que los resultados obtenidos por este equipo se consideran verídicos.

Figura 37. Gráfica y datos del mapeo de temperatura del Horno Incubador PHOR-

07



De acuerdo con los datos descritos en la figura anterior, se puede comprobar que el equipo PHOR-07 se encuentra trabajando adecuadamente y dentro de los parámetros establecidos por el Laboratorio Farmacéutico Costarricense, ya que se puede observar que todos los datos obtenidos en el mapeo térmico, realizado a este equipo, se encuentran dentro del rango de temperatura permitido para este equipo; esto se demuestra, ya que el rango es de 41,0 a 46,0 °C, y el valor máximo obtenido es de 45,4 °C y el mínimo de 41,7 °C. Además, se puede observar que hay una desviación estándar de 0,685 entre todos los datos obtenidos, dando razón de que el equipo, a pesar de que tiene variaciones de temperatura y tiene un dato al término del valor mínimo, mantiene todos los datos dentro del intervalo de confianza del 95%, por lo que se razona que el Horno Incubador PHOR-07 funciona correctamente, y que los resultados obtenidos, en todo análisis que se utilice, son de confianza.

Resultados de las pruebas de calificación de Instalación de la Incubadora PHOR-15

Como se describió en los equipos anteriores, esta tabla resume los resultados y criterios de aceptación de las pruebas de calificación de instalación.

Tabla 36. Resumen de las pruebas de calificación de Instalación del Incubador PHOR-15

PRUEBAS	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS	CONFORME
Prueba 1. Inspección general del equipo.	Verificar que no existan daños visibles.	El equipo no tiene daños visibles.	SÍ (x) NO ()
	Inspeccionar que el equipo esté nivelado.	El equipo se encuentra nivelado.	SÍ (x) NO ()
	Chequear que la puerta abra y cierre normalmente.	La puerta del equipo funciona correctamente.	SÍ (x) NO ()
Prueba 2. Revisión de la inclusión del equipo en el Sistema de Mantenimiento.	El equipo a calificar se encuentra incluido en el Sistema de Mantenimiento.	El equipo se encuentra dentro del sistema de mantenimiento de la industria.	SÍ (x) NO ()
Prueba 3. Lista de Repuestos y Accesorios.	Se encuentra activa y actualizada la lista de Repuestos disponible.	La lista actual está vigente, y se encuentra actualizada.	SÍ (x) NO ()
	Se encuentran disponibles los Repuestos del equipo.	Los repuestos del equipo están disponibles.	SÍ (x) NO ()
Prueba 4. Instalación eléctrica del Equipo.	El equipo se encuentra conectado a un Voltaje (V) adecuado ($110\text{ V} \pm 20\%$).	El voltaje obtenido fue de 122,7 V.	SÍ (x) NO ()

Prueba 5. Instalación del Equipo.	La zona de utilización del equipo es la adecuada.	El equipo se encuentra en una superficie plana dentro del laboratorio de microbiología.	SÍ (x) NO ()
	El equipo se encuentra correctamente instalado.	El equipo funciona adecuadamente, y cuenta con todos los documentos de identificación.	SÍ (x) NO ()

De acuerdo con la tabla 36, y como se muestra en las pruebas aplicadas a equipos anteriores, se muestra que todas las pruebas para la calificación de instalación del Horno Incubador PHOR-15 fueron conformes, según lo establecido en el protocolo de calificación de instalación elaborado en la industria farmacéutica, por lo que se considera que este equipo está correctamente instalado, y en un área donde se favorece su operación para el personal.

Resultados de la prueba de Calificación de Operación-Desempeño del Horno Incubador PHOR-15

Verificación de calibración de los monitores de temperatura

Como se describió anteriormente, esta tabla muestra características de los Termohigrómetros utilizados en la prueba de calificación de Operación-Desempeño del Horno Incubador PHOR-15.

Tabla 37. Revisión de los requisitos de Calibración de los Monitores de temperatura

Instrumento: Monitores de Temperatura			Calibrado Sí/No	N° de Referencia	Fecha de Vencimiento de Calibración
Marca	Modelo	Serie			
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FA42601550	SÍ	MTHU-48	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP26005Q0	SÍ	MTHU-54	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP2600650	SÍ	MTHU-55	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP2600C00	SÍ	MTHU-60	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP2600CNO	SÍ	MTHU-61	24-07-2019
TEMPTALE 4 PLUS	H4600-03-001	FCP2600DFO	SÍ	MTHU-62	24-07-2019

De acuerdo con los datos de la tabla 37, se puede observar que todos los Termohigrómetros utilizados para la prueba de mapeo de temperatura del equipo Horno Incubador PHOR-15 están debidamente calibrados y, por lo tanto, se certifica que los datos obtenidos son verídicos.

Prueba 1. Prueba de Mapeo de temperatura del Horno Incubador PHOR-15

Tabla 38: Resultados Obtenidos en las pruebas de mapeo de temperatura incubador PHOR-15

Prueba	Operación	Resultado Esperado	Resultado Obtenido	Pasa/No Pasa
P 1.1	Mapeo de temperatura del Incubador de 20 a 25 °C.	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de 20 a 25 °C.	(Véanse los resultados en los reportes generados por los sensores).	Pasa.
P 1.2	Mapeo de temperatura del Incubador de 20 a 25 °C.	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de 20 a 25 °C.	(Véanse los resultados en los reportes generados por los sensores).	Pasa.
P 1.3	Mapeo de temperatura del Incubador de 20 a 25 °C.	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de 20 a 25 °C.	(Véanse los resultados en los reportes generados por los sensores).	Pasa.

Gráficos de control para la prueba de mapeo de temperatura del equipo PHOR-15

Figura 38. Gráfica de control de temperaturas de la posición 1 (Bandeja superior) del PHOR-15

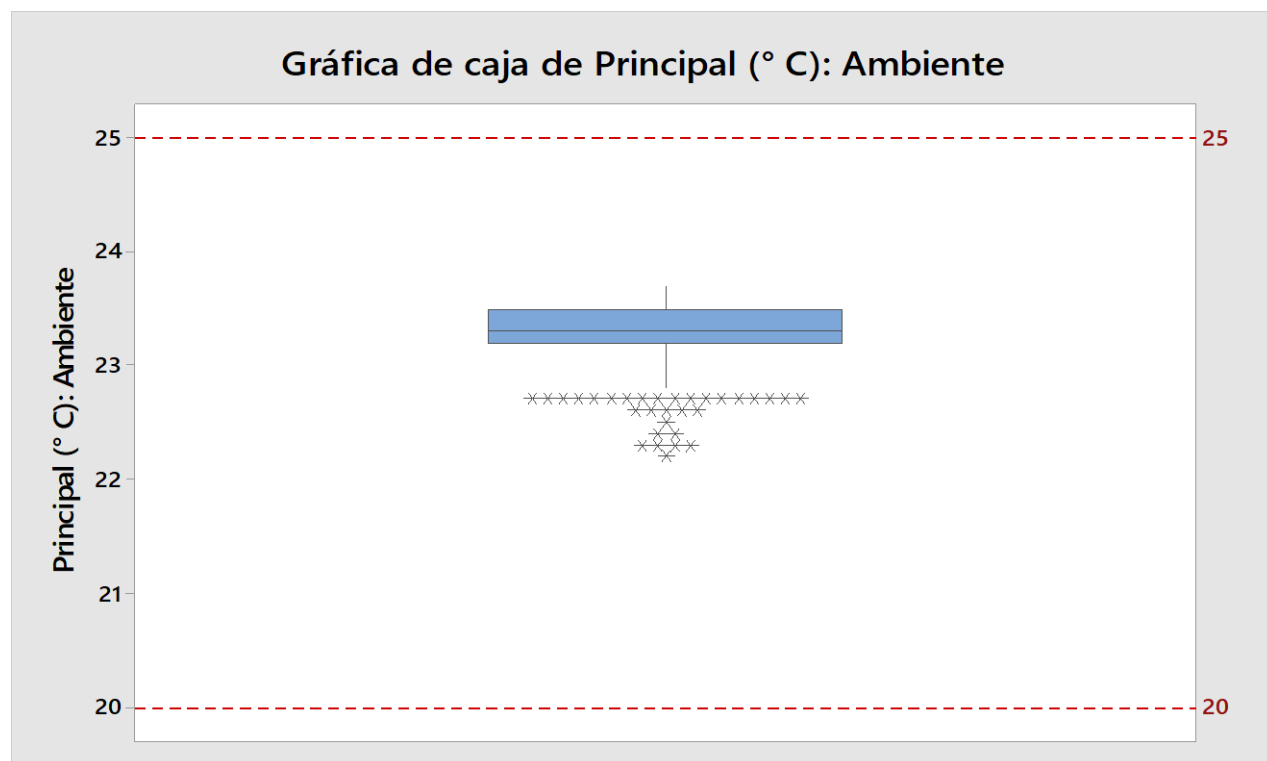
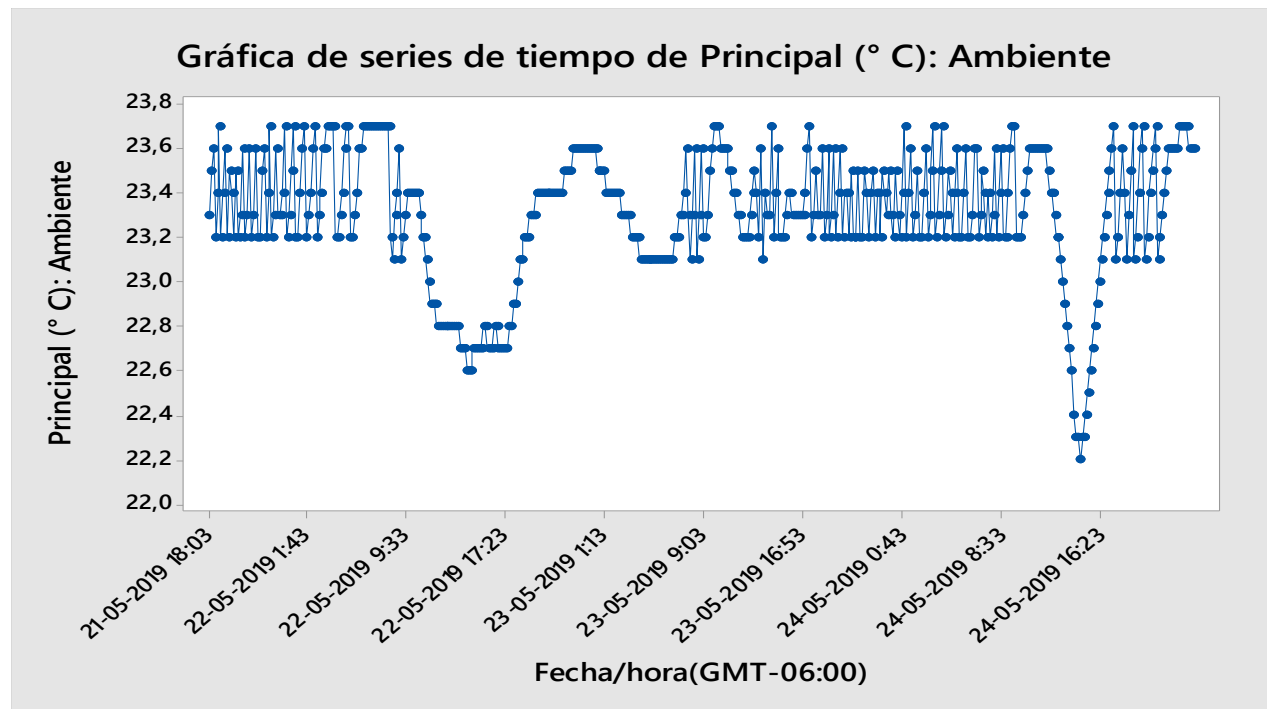


Figura 39. Gráfica de control de temperaturas de la posición 2 (Bandeja superior) del PHOR-15

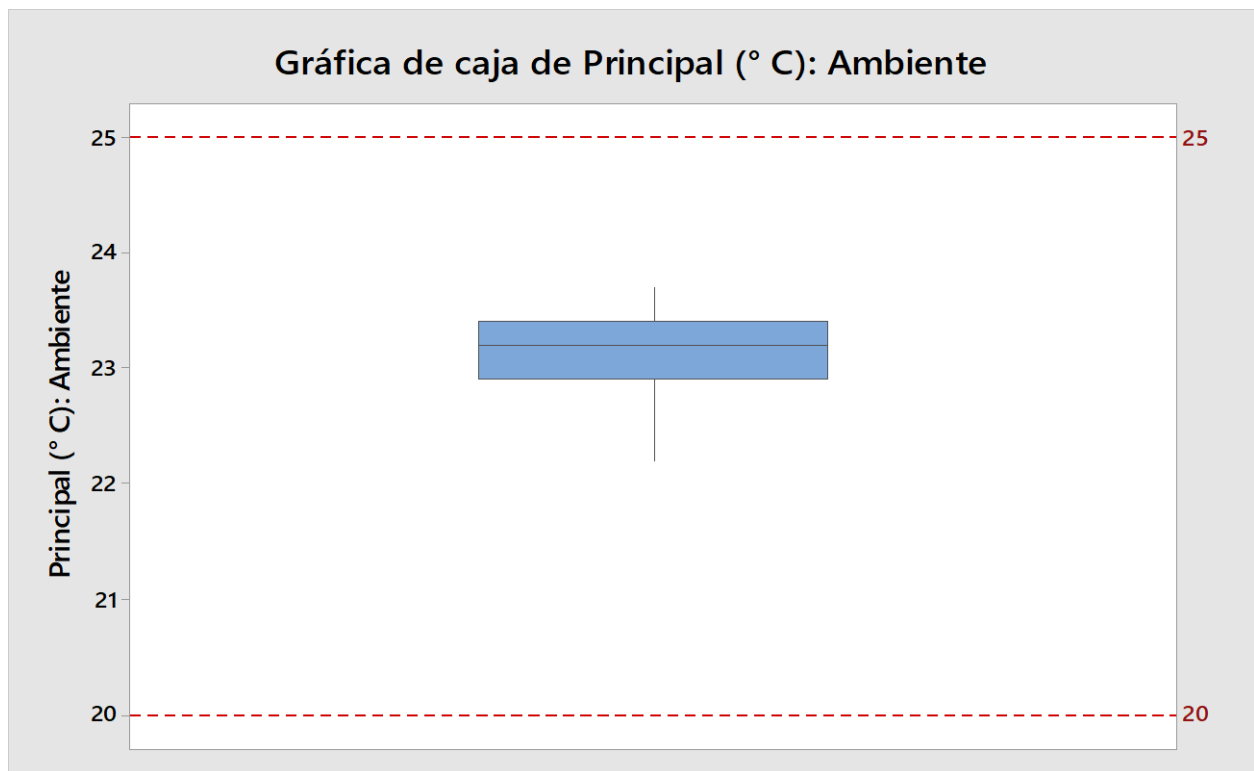
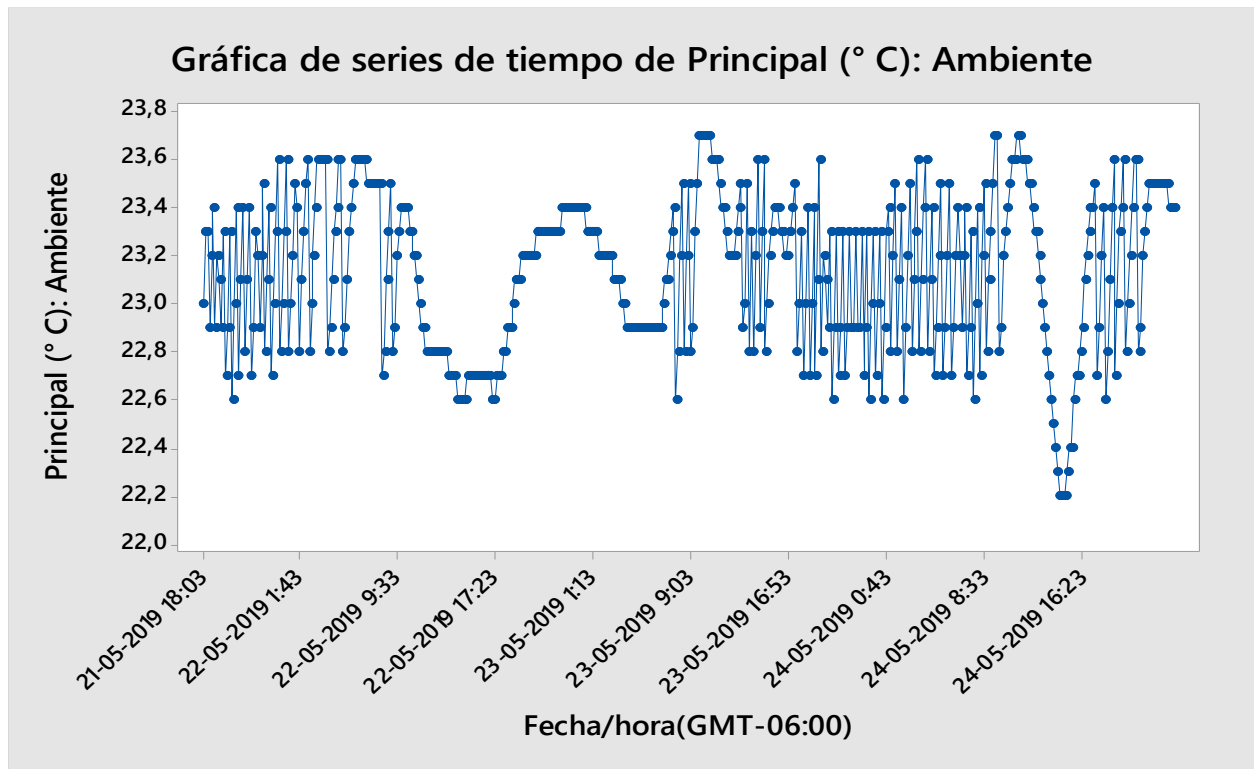


Figura 40. Gráfica de control de temperaturas de la posición 3 (Bandeja intermedia) del PHOR-15

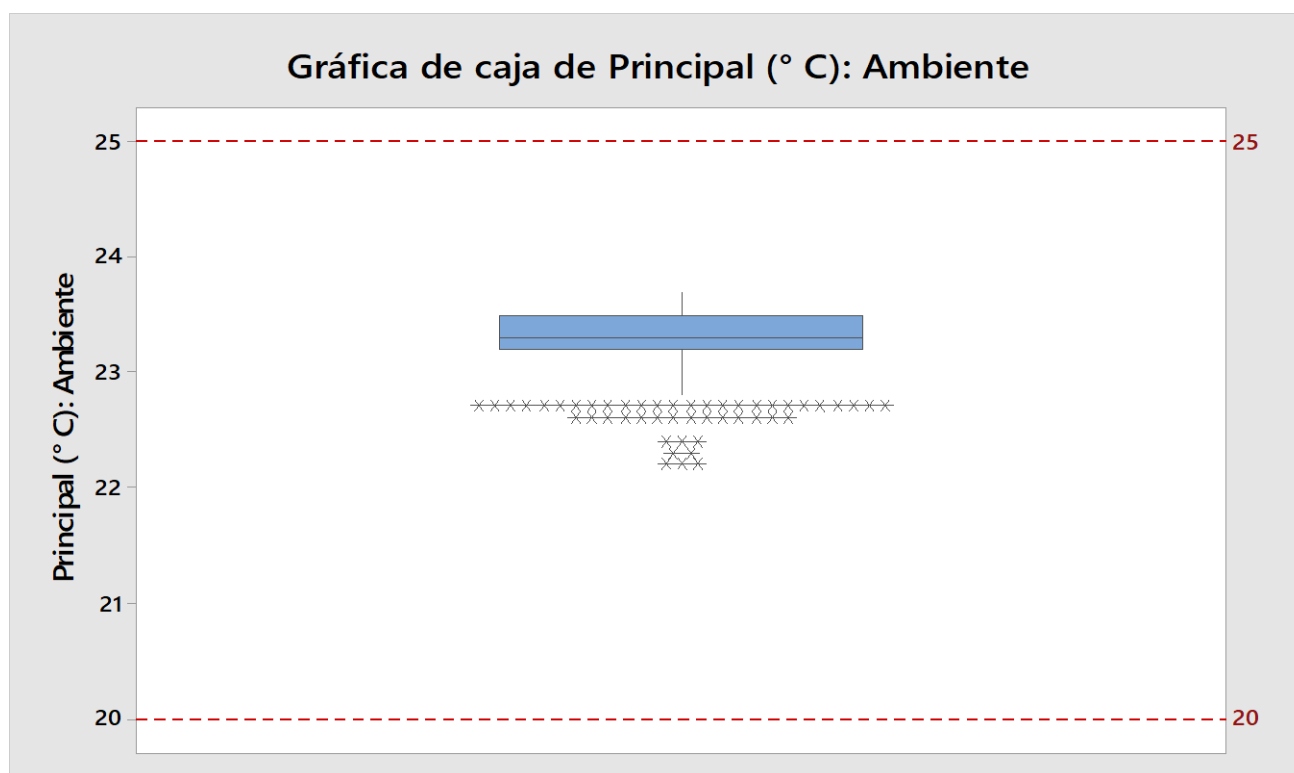
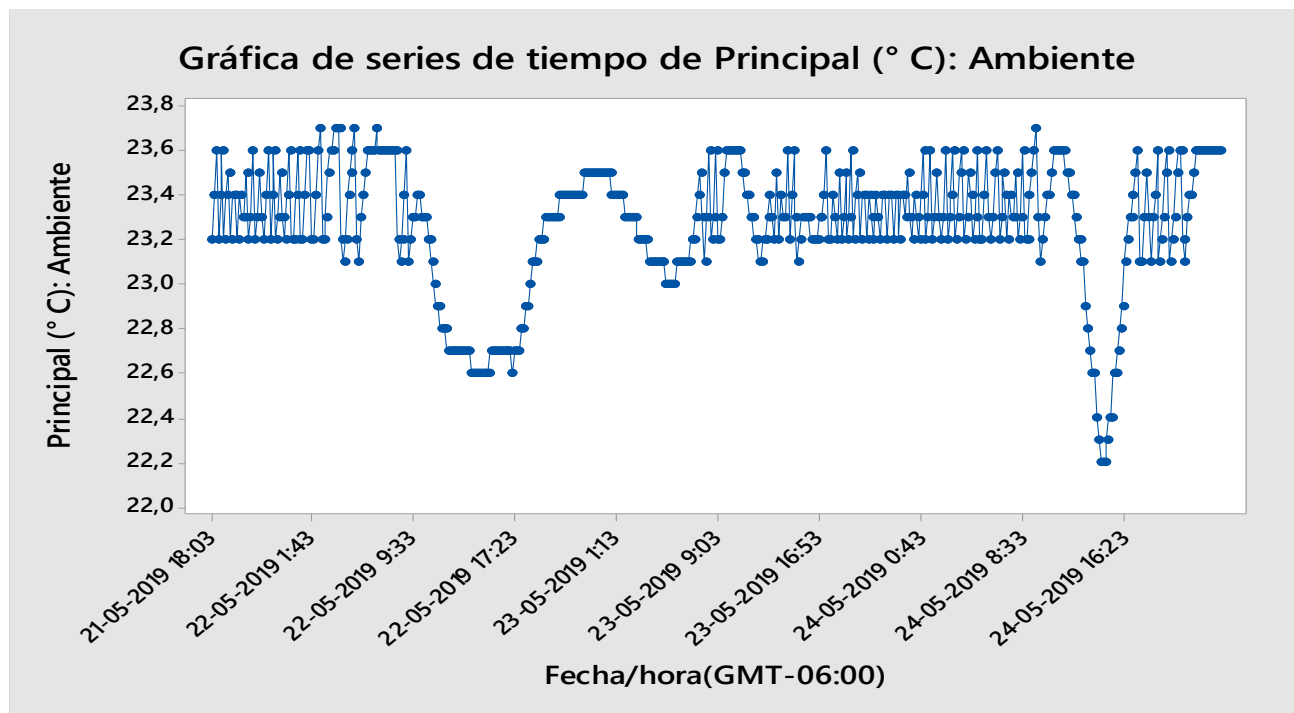


Figura 41. Gráfica de control de temperaturas de la posición 4 (Bandeja intermedia) del PHOR-15

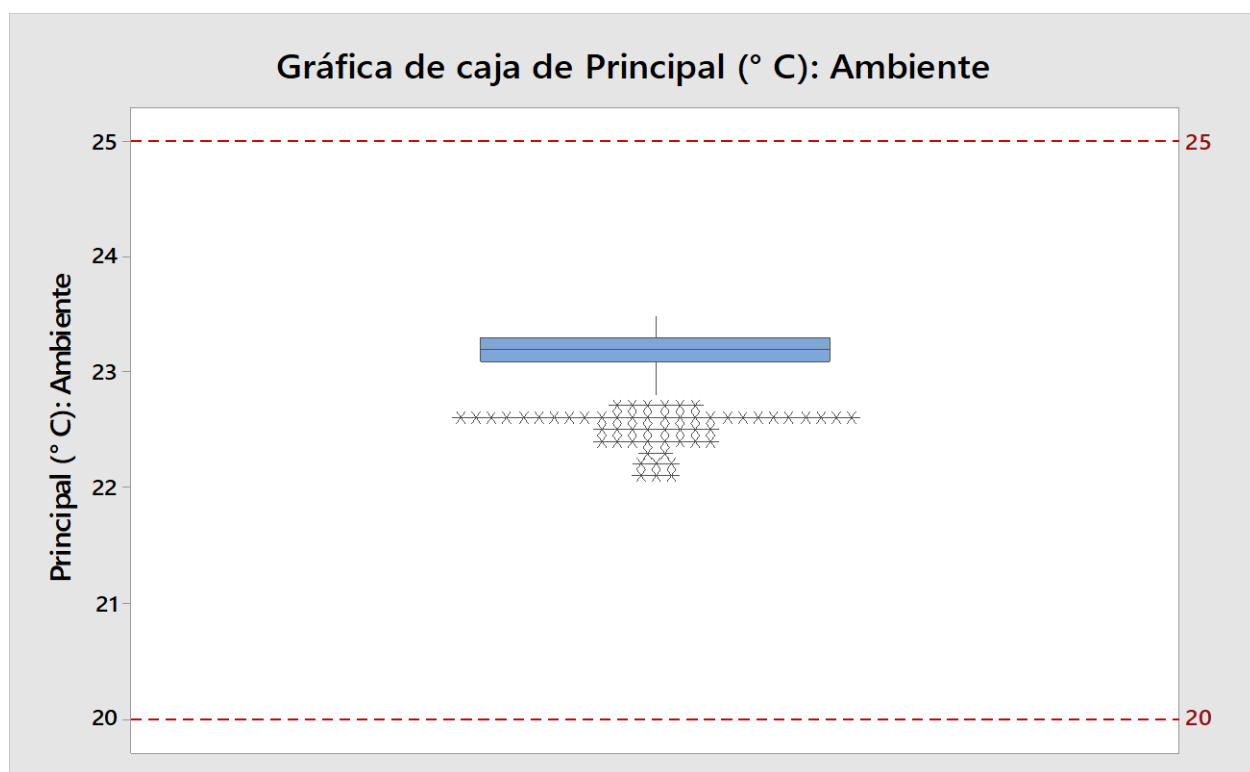
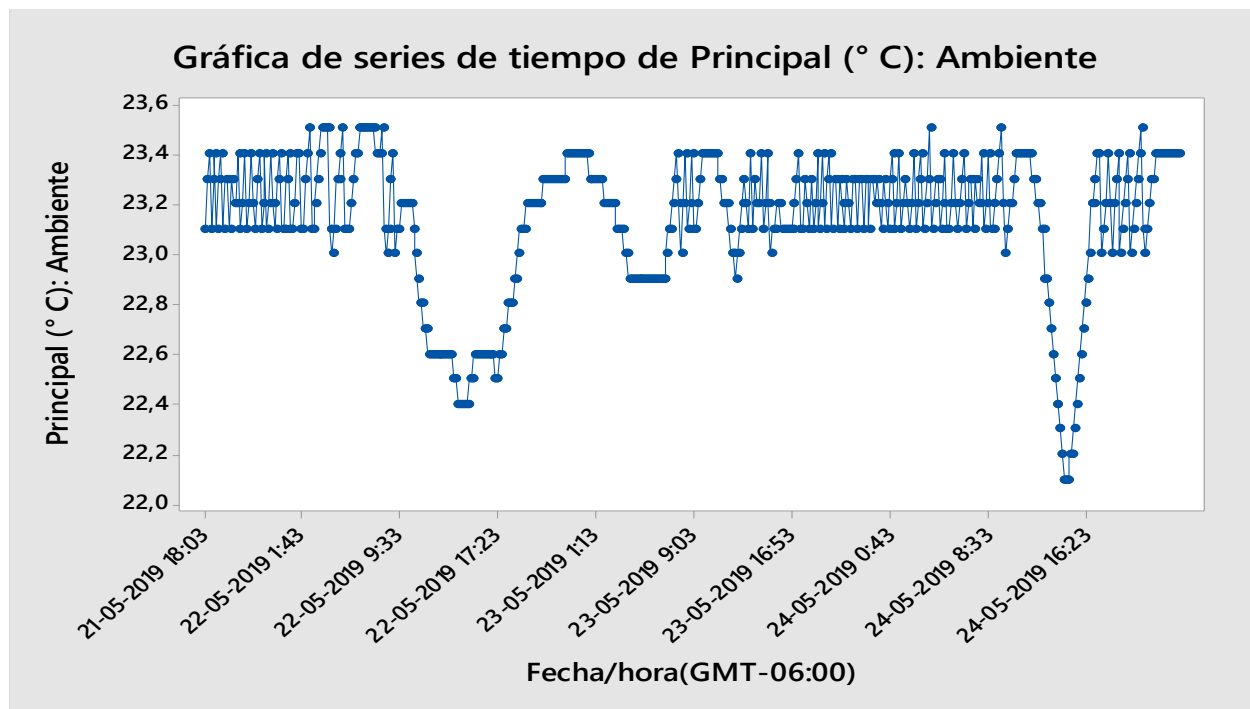


Figura 42. Gráfica de control de temperaturas de la posición 5 (suelo) del PHOR-15

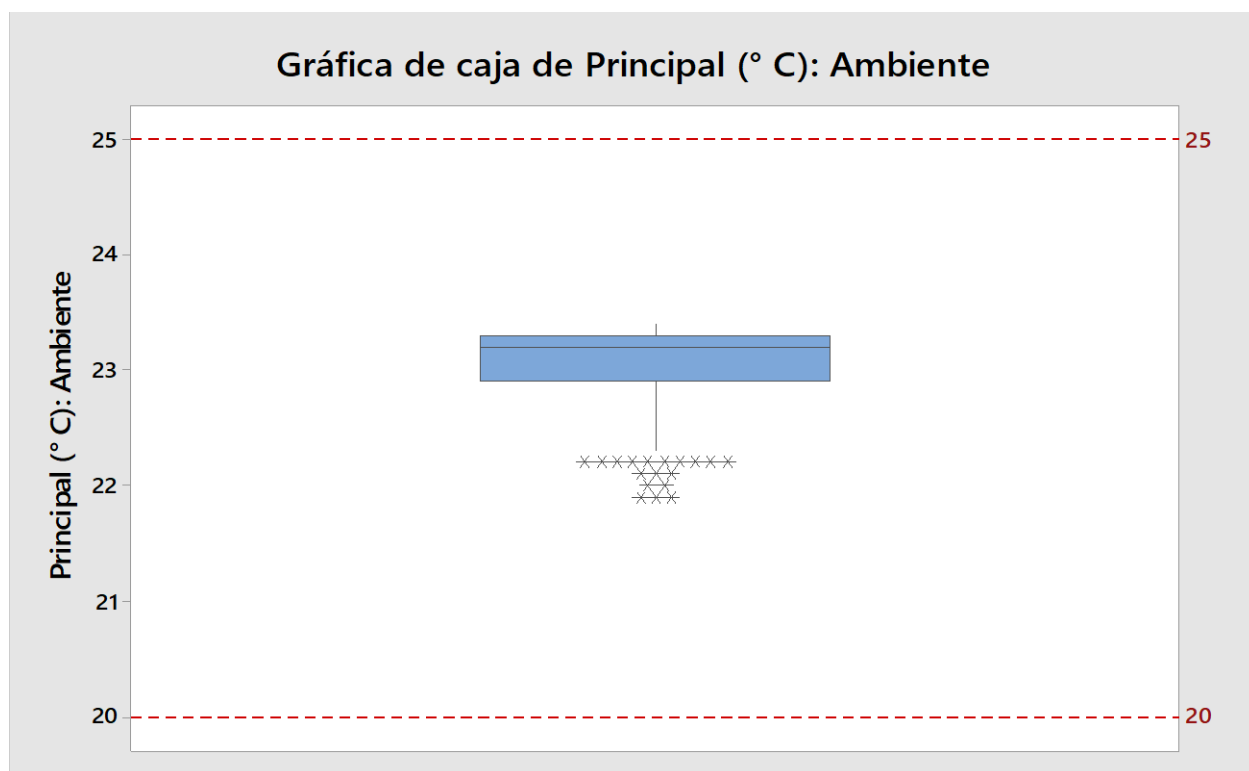
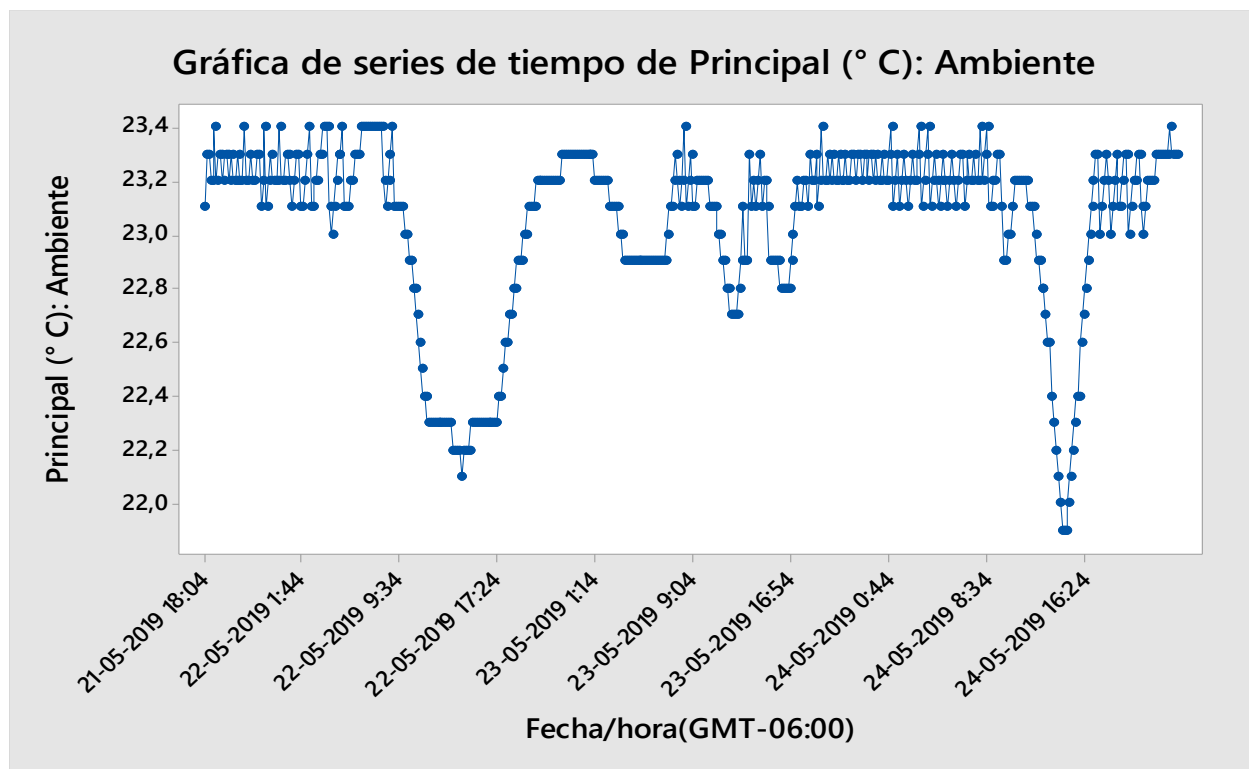
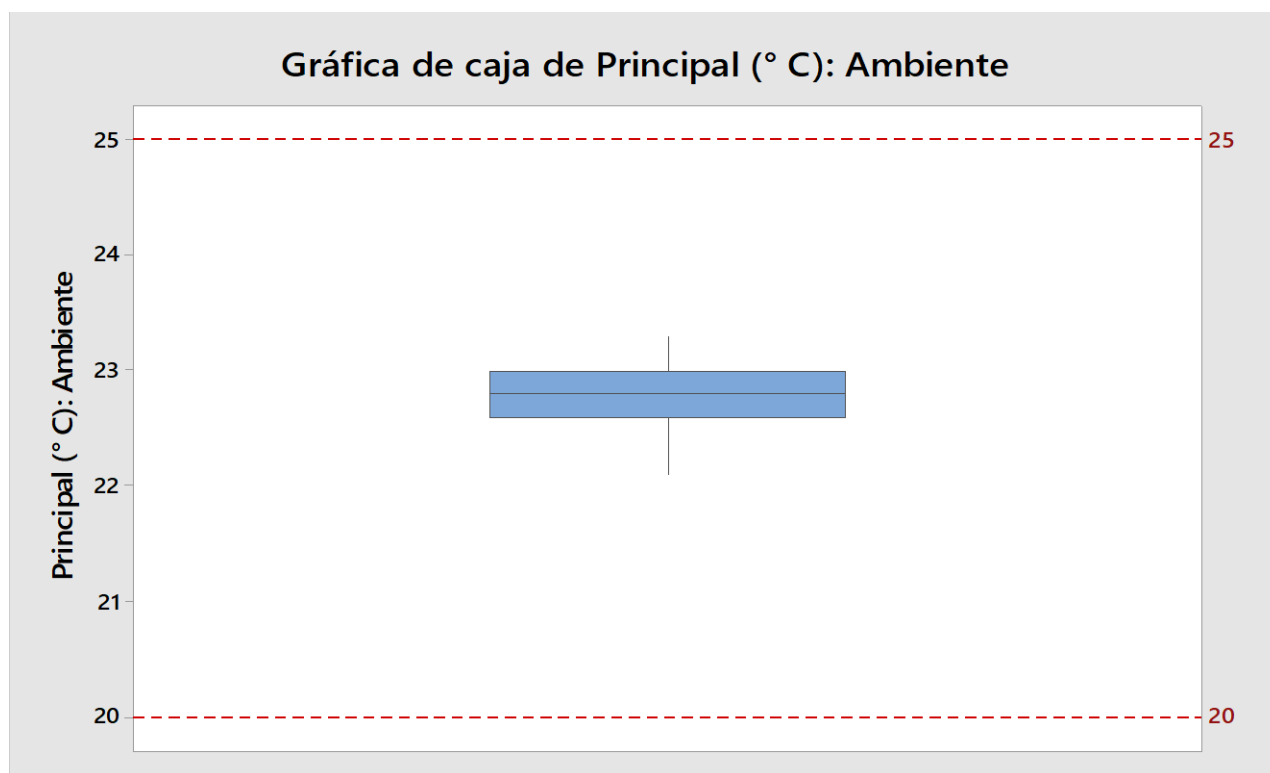
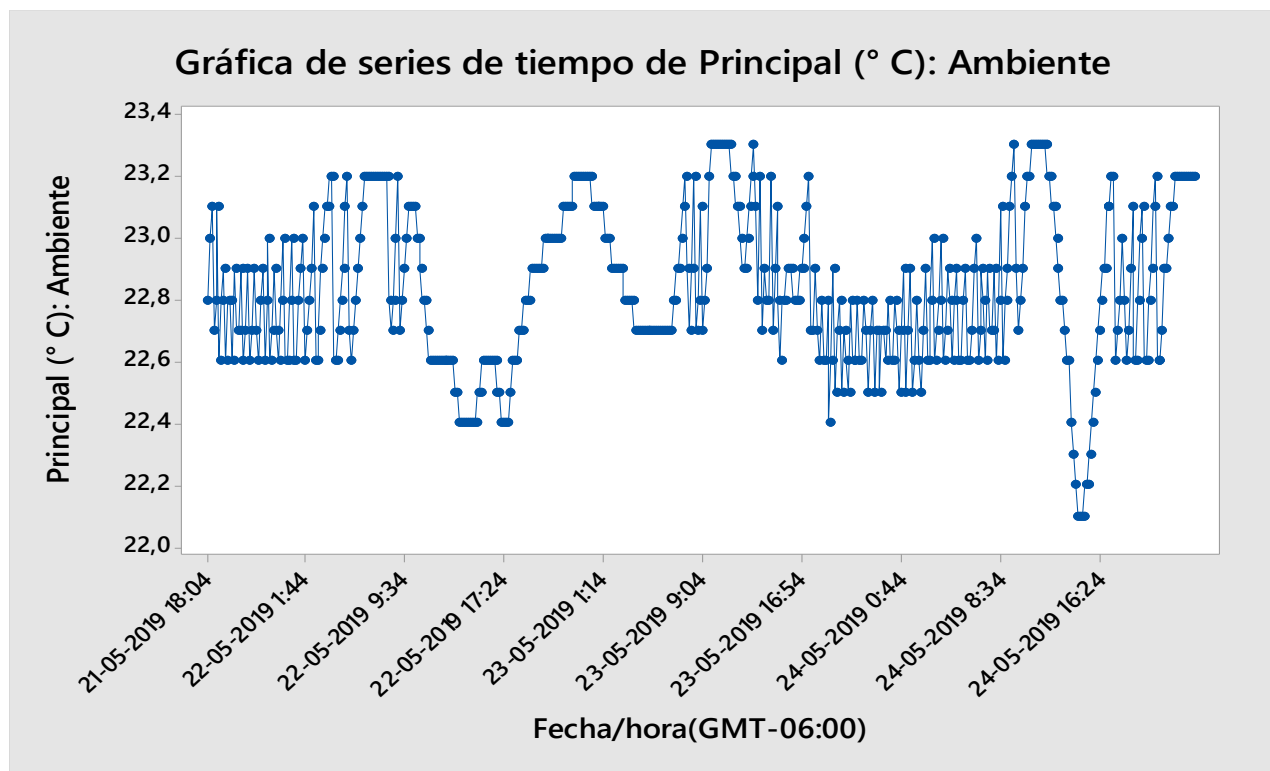


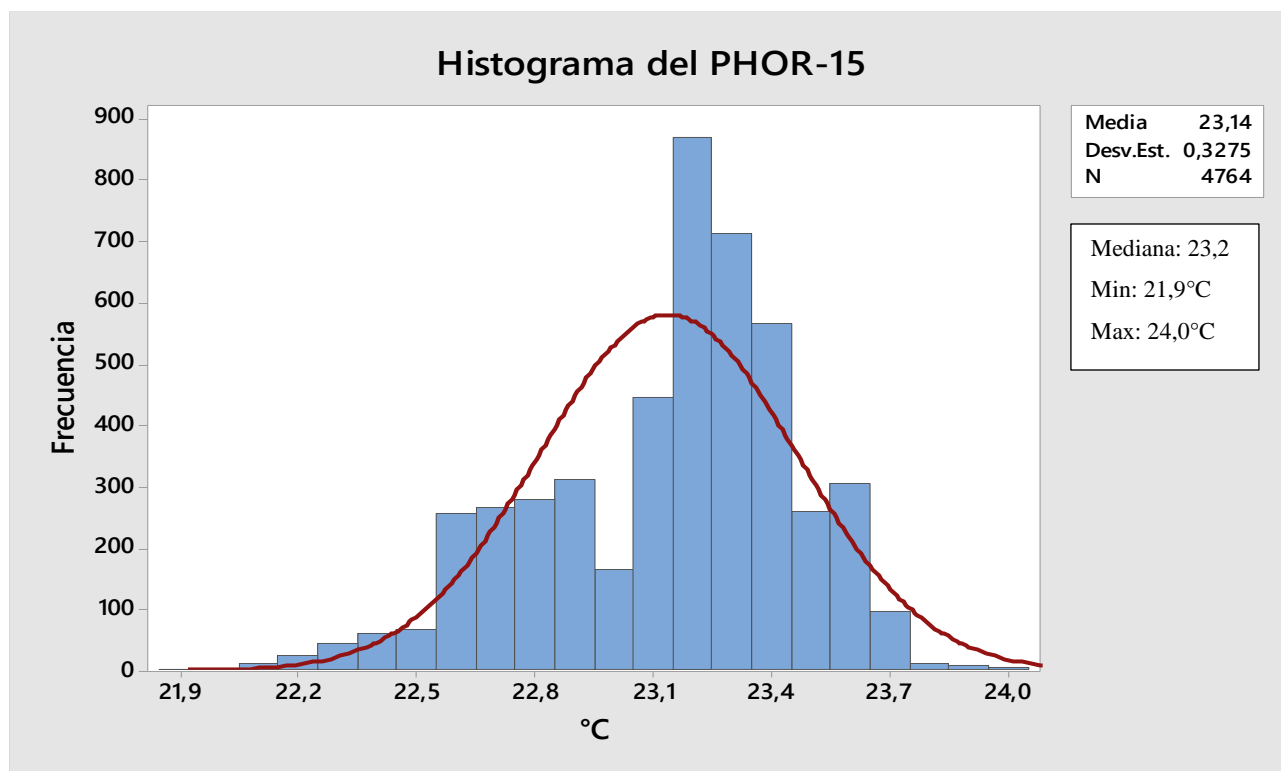
Figura 43. Gráfica de control de temperaturas de la posición 6 (suelo) del PHOR-15



Para resumir la gran cantidad de datos de las 3 repeticiones del mapeo en las 10 posiciones del Horno Incubador PHOR-15 (véase la tabla 20), se utilizan dos tipos de gráficas; con el primer tipo de gráfica se demuestra, gracias a su comportamiento sinusoidal, la variación de temperatura en una misma posición, y también en una posición con otra, en el transcurso de las 24 horas que duraba cada uno de los mapeos; sin embargo, estas variaciones se encuentran dentro de las especificaciones, como se puede ver en el segundo grupo de gráficos (gráficos de cajas), el cual es para ver que todas las temperaturas estén dentro del rango o intervalo de confianza, que son los parámetros establecidos para la incubadora en el protocolo de calificación de Operación-Desempeño del equipo Horno Incubador PHOR-15, que en este caso sería de 20,0 a 25,0 °C.

Este equipo, como los otros, muestra gráficos de cajas con puntos fuera de línea, los cuales también se dan por la pequeña variación de temperatura que este equipo muestra, ya que se mantuvo siempre de 22 a 23,6 °C, demostrando, así, que, a pesar de su variación y puntos fuera de línea, estos datos siguen estando dentro del rango de trabajo establecido por la industria en el protocolo, por lo que se determina que los resultados obtenidos por este equipo son veraces.

Figura 44. Gráfica y datos del mapeo de temperatura del del Horno Incubador PHOR-15



De acuerdo con los datos descritos en la figura anterior, se puede comprobar que el equipo PHOR-15 se encuentra trabajando adecuadamente, y dentro de los parámetros establecidos por el Laboratorio Farmacéutico Costarricense, ya que se puede observar que todos los datos obtenidos en la prueba del mapeo térmico, realizada a este equipo, se encuentran dentro del rango de temperatura permitido para este equipo, y esto se demuestra, ya que el rango es de 20,0 a 25,0 °C, y el valor máximo obtenido es de 24,0 °C, y el mínimo de 21,9 °C. Además, se puede observar que hay una desviación estándar de 0,328 entre todos los datos obtenidos, dando razón de que el equipo, a pesar de que presenta variaciones de temperatura, mantiene todos los datos dentro del intervalo de confianza al 95%, por lo que se razona que el Horno Incubador PHOR-15 funciona correctamente, y que los resultados obtenidos en todo análisis que se utilice son de confianza.

A manera general, se puede observar que se obtuvieron resultados conformes en todas las pruebas realizadas de los protocolos de calificación de Instalación y Operación-Desempeño a los

equipos autoclave e incubadoras, por lo que se puede afirmar que todos trabajan correctamente y dentro de los rangos o parámetros establecidos en los protocolos; por lo tanto, se alega que los protocolos están debidamente elaborados, ya que incluye pruebas, que permiten calificar los parámetros críticos de los equipos, y ver que los equipos cumplan con los requisitos establecidos por el proveedor y el laboratorio Farmacéutico y que así el laboratorio pueda cumplir con los requisitos en documentos oficiales de la OMS, RTCA y MINSA Costa Rica y DIGEMID Perú.

También, se demuestra que las pruebas elegidas, para la elaboración de los protocolos, se adaptaron adecuadamente a las necesidades del equipo y de la industria como tal, ya que se califican parámetros que son críticos para el correcto funcionamiento de estos equipos, permitiendo, de este modo, que estos se calificaran correctamente, y así puedan cumplir con los requisitos predeterminados por las diferentes guías, por las que se rigen las industrias farmacéuticas.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los protocolos de IQ/OQ-PQ de los equipos (autoclave e incubadoras) se adaptaron adecuadamente a estos, ya que son capaces de calificar los parámetros más críticos, de acuerdo con los requisitos encontrados en los manuales del proveedor y permite al laboratorio farmacéutico cumplir con las guías de la OMS, ICH, RTCA, MINSA Y DIGEMID, para cumplir con las BPL, tanto a nivel nacional como internacional.

Con el estudio de IQ/OQ-PQ se determinó una metodología de calificación de equipos de laboratorio según BPM y BPL, que permite extrapolar la metodología a un instrumento similar, adaptando los parámetros según la funcionalidad del equipo.

Para que los equipos cumplan con las regulaciones establecidas, los protocolos de IQ/OQ-PQ deben cumplir con las pruebas desarrolladas anteriormente, ya que son un requisito de cumplimiento de las BPM y BPL.

La prueba establecida para los Hornos Incubadores, de acuerdo con los protocolos de calificación de operación-desempeño elaborados, permitieron comprobar que aunque se obtuvieron datos que están desviados hacia uno de los límites del intervalo de confianza de acuerdo al rango de operación, permite evidenciar que los equipos funcionan correctamente y trabajan dentro del rango de operación específico dictado por el manual del proveedor y las especificaciones de la industria.

Las pruebas aplicadas al autoclave, de acuerdo al protocolo de IQ/OQ-PQ permitió evidenciar el correcto funcionamiento de este equipo, determinando que este cumple con todas las especificaciones de la industria y el proveedor, ayudando así al laboratorio farmacéutico a cumplir con los requerimientos de las BPM y BPL.

Se ratificó la importancia de mantener una verificación periódica de calificación de los equipos cada año, ya que tanto las incubadoras como el autoclave son equipos importantes para diferentes análisis microbiológicos de interés para el Laboratorio Farmacéutico Costarricense, por

lo que se determinó que es necesario mantener al día las calibraciones y calificaciones, para que estos se mantengan operativos.

Recomendaciones

Debido a la necesidad de asegurar que los equipos se encuentren trabajando adecuadamente y dentro de los parámetros establecidos por las especificaciones del proveedor y de la industria, es que se le recomienda, al Laboratorio Farmacéutico Costarricense, aplicar, al Autoclave PAUT-03, la prueba desafío de esterilización, por lo menos dos veces al año, para verificar que el equipo siga funcionando correctamente, para asegurarse antes de que se proceda aplicar la recalificación, que el equipo se mantengan dentro de los parámetros establecidos, y así se puedan seguir obteniendo procesos de esterilización eficientes y confiables.

Por otro lado, también se recomienda aplicar, por lo menos cada 6 meses, un mapeo de temperatura a cada uno de los hornos incubadores del laboratorio de microbiología de la industria farmacéutica, para asegurar que las condiciones de temperatura para las cuales están programadas sean las adecuadas. Además someter a los equipos a un zeteo para ajustar la temperatura indicada en el panel de control a la misma encontrada en el interior del equipo.

También, al Laboratorio Farmacéutico Costarricense se le recomienda que programe pruebas de factores de corrección de temperatura para los hornos incubadores cada mes, para así tener en cuenta la diferencia de la temperatura que muestra el panel de los equipos y la que se mantiene en el interior. Por otro lado, también se sugiere identificar adecuadamente los tomacorrientes y la fuente de poder a los cuales todos estos equipos están conectados, con el fin de garantizar que se cumplan las condiciones que los fabricantes establecen en su manual de operación y, así, evitar posibles problemas con los equipos.

Al Ministerio de Salud de Costa Rica, se le recomienda actualizarse con respecto a los documentos por los cuales se rige, ya que actualmente Costa Rica todavía se rige por el informe 32 de la OMS, elaborado en 1992 y por algunas especificaciones de los informes 41 y 42. En la

actualidad, la OMS ya publicó el informe 49, por lo que se puede apreciar lo lejos que está el país de estar al día con los reglamentos más nuevos y vigentes. Así mismo, se les recomienda, a las industrias farmacéuticas de Costa Rica, tratar de cumplir con los requisitos establecidos en los informes más nuevos, para que puedan procurar el adelantar los requisitos antes de que los próximos entren en vigencia, y estar al día con los requisitos de BPM y BPL.

A la Universidad Internacional de las Américas se le recomienda implementar más esta modalidad de Internado, ya que se logra conseguir gran experiencia en las áreas de la Industria Farmacéutica donde se desarrolla el trabajo, así como en todas las áreas en las que se presten los servicios, también ayuda al estudiante a desenvolverse en una de las áreas laborales más grandes.

REFERENCIAS

- Cerra, H., Fernández, M., Horak, C., Lagomarsino, M., Torno, G. y Zarankin, E. (s.f). Manual de microbiología aplicada a las industrias farmacéutica, cosmética y de productos médicos. Asociación Argentina de Microbiología (AAM).
- CETIFARMA. (2013). Códigos de la Industria Farmacéutica establecidos en México. Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica y Consejo de Ética y Transparencia de la Industria Farmacéutica.
- Comité Nacional de Normalización (CNN) y Centro Estatal de Control de Medicamentos (CECMED). (1992). Buenas Prácticas de Laboratorios para el Control de Medicamentos.
- Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH). (2000). “Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients”.
- Cuba, A. y Jamis, R. (2017). Calificación de Instalación, Operación y Desempeño del equipo autoclave de desechos Yamato SK110C en laboratorio ALKOFARMA E.I.R.L.
- Garrido, N. (2015). Manual básico del uso de autoclaves. Universidad de Tarapacá. Departamento de Biología.
- Gómez, A. I., Latorre, C., y Carreño, J. (2007). Dilemas éticos en las relaciones entre la Industria Farmacéutica y los profesionales de la Salud. Persona y Bioética.
- Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P. (2004). Metodología de la investigación. McGraw-Hill Interamericana.
- International Council for Harmonization (ICH). (2019). Recuperado el 11 de marzo del 2019, a las 6:35 p.m., de <https://www.ich.org/home.html>
- Manual de mantenimiento para equipo de laboratorio. (s.f). Recuperado de <http://www.fisherlabequipment.com/incubator.html>
- Merck. (2012). Sterikon® plus Bioindicador para control de autoclaves.
- Millán, J. (2011). Códigos de Ética y Autorregulación en la Industria Farmacéutica. CETIFARMA.
- Ministerio de Salud de Costa Rica (MINSA). (s.f.). Guía de verificación de buenas prácticas de manufactura (BPM) para la Industria Farmacéutica.
- Ministerio de Salud de Perú (MINSA) y Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). (1999). Manual de buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos.

- Ministerio de Salud de Perú (MINSA) y Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). (s.f). Normativa. Recuperado de <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=475>
- Ministerio de Salud de Perú (MINSA) y Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). (2017). Validación de Procesos en la Industria Farmacéutica.
- Ministerio de Salud de Perú (MINSA) y Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). (2017). Buenas Prácticas de Laboratorio para control de calidad en la Industria Farmacéutica.
- Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia y Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud (UNIMED). (1997). Normas de Buenas Prácticas de Manufactura.
- Ministerio de Salud (MINSA). (2019). Recuperado el 11 de marzo del 2019, a las 6:55 p.m., de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/sobre-ministerio/mision-y-vision>
- Odelin, Y. (2008). Buenas prácticas de laboratorio y las normas ISO 9001:2000. Biotecnología aplicada.
- Organización Mundial de la Salud. (2010). Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos. Red PARF.
- Organización Mundial de la Salud. (1992). Buenas prácticas para laboratorios nacionales de control farmacéutico. Red PARF.
- Organización Mundial de la salud. (2012). Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de microbiología farmacéutica. Red PARF.
- Organización Mundial de la Salud. (2019). Recuperado el 10 de marzo del 2019, a las 10:00 p.m., de <https://www.who.int/es/about/who-we-are/history>.
- Parra, F. (2015). Instalación de equipos aplicando las Buenas Prácticas en Manufactura en una Industria Farmacéutica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
- Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA). (2014). Productos Farmacéuticos, medicamentos de uso humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica.
- Reglamento de buenas prácticas de manufactura de la Industria Farmacéutica. (2014). Anexo 3 de la resolución N° 93-2002 (COMIECO- XXIV).
- Romero, A. (2008). Verificación, ejecución y creación de las calificaciones y validaciones a las instalaciones, sistemas, áreas y equipos para la obtención del registro sanitario de los medicamentos. Instituto Politécnico Nacional Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología.

- Ruiz, A., Estévez, N. y Roman, S. (2012). Validación de Proceso en la Industria Farmacéutica. Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria. Dirección de Calidad.
- Serra, M. (2013). Guía para el Manejo del Autoclave en la Central de Esterilización del Hospital Universitario de Ceuta, España.
- Sistema Costarricense de Información jurídica (SCIJ). (2010). Decreto ejecutivo N° 35994-S Reglamento Técnico sobre buenas prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano. Recuperado de http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=67935
- Tait, K. (s.f). Industrias Químicas, Industria Farmacéutica. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo.
- Thermo Fisher Scientific Inc. (2012). Manual de Instrucciones de Incubadores Microbiológicos. Thermo Scientific Heratherm.
- United States of Pharmacopeial Convention. (2017). Farmacopea de Estados Unidos de América [FEU].

ANEXOS

Anexo 1. Frascos con ampollas antes y después del autoclavado de la prueba de desafío de esterilidad aplicada al autoclave

Figura 45. Imágenes de la prueba de calificación de Operación-Desempeño



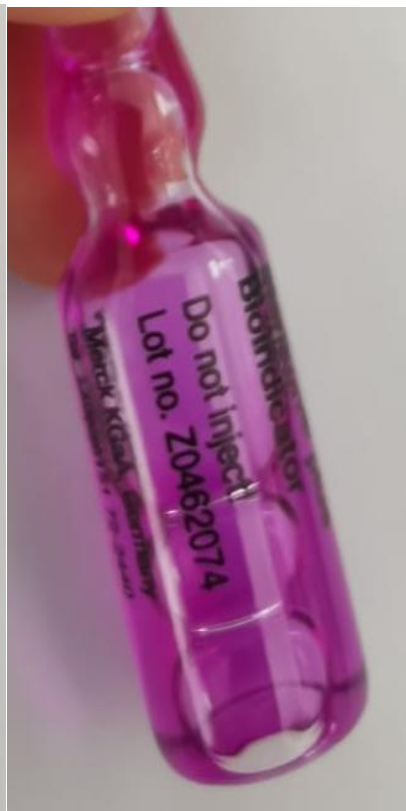




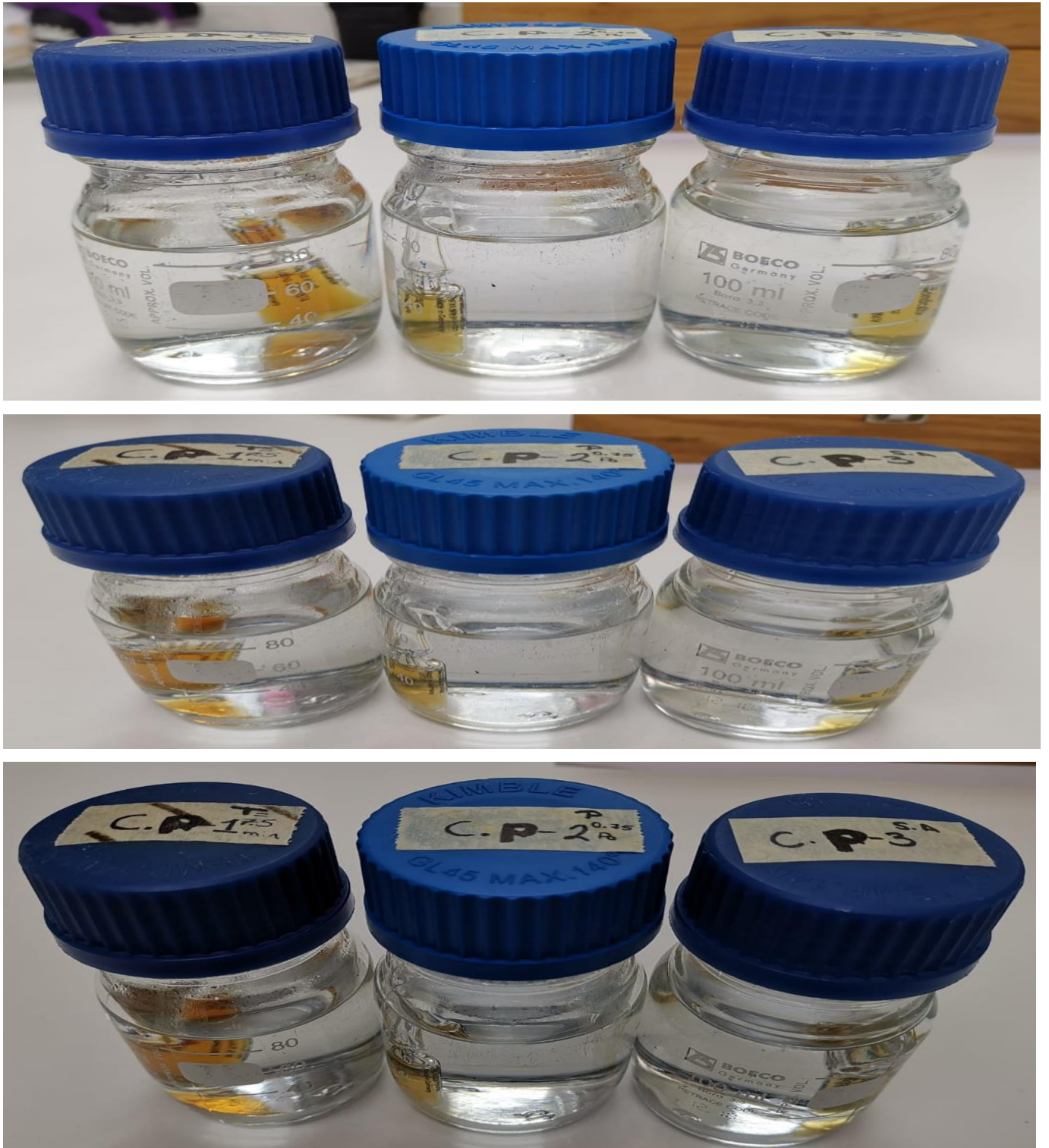
Anexo 2. Ampollas de *Geobacillus stearothermophilus* Sterikon® plus utilizadas en la prueba de desafío de esterilidad

Figura 46. Ampollas Bioindicadoras de *Geobacillus stearothermophilus* Sterikon® plus





Anexo 3. Frascos con ampollas Bioindicadoras después de la incubación**Figura 47. Imagen de las ampollas después del proceso de incubación**

Anexo 4. Prueba para control positivo de las ampollas de Geobacillus stearothermophilus**Figura 48. Imagen de la prueba de control positivo de las ampollas Bioindicadoras**

Anexo 5. Certificado de calibración de los Termohigrómetros utilizados en la prueba de los mapeos de temperatura de los hornos incubadores

SENSITECH INC. CERTIFICATE OF CALIBRATION



Sensitech Inc. • 800 Cummings Center • Suite 258X • Beverly, MA 01915-6197 • USA: 1-800-843-8367 • Int'l: +1-978-927-7033

PRODUCT TempTale®

STATEMENT OF CALIBRATION Sensitech Inc. certifies that the device(s) on the Device List have been thoroughly tested and calibrated in accordance with Sensitech procedures and meet or exceed the accuracy specifications*.
Calibration expires one year from the date of sale.
*Specification details for Sensitech products are provided in the published datasheets.

REFERENCE EQUIPMENT** Fluke Hart Scientific thermometer model 1502A /Burns Engineering PRT model 3925 or equivalent.
Temperature Accuracy: $\pm 0.05^{\circ}\text{C}$; Calibration Range: -195°C to $+232^{\circ}\text{C}$
**Reference equipment calibration is accredited to ISO/IEC 17025:2005 and is traceable through the National Institute of Standards and Technology (NIST), or other National Standards Institutes, to the International System of Units (SI). Calibration certificates for all reference equipment are retained by Sensitech Quality Assurance at our headquarters in Beverly, Massachusetts, USA.

ATTESTED BY Director of Quality Assurance

Scott McDowell

Name

Signature

Date

SHIP TO Intertec SA
Paseo Colon, entre calles 24 y 28
Torres Paseo Colon
Cuarto piso, oficina 406
San Jose Costa Rica

SOLD TO Intertec SA
Paseo Colon, entre calles 24 y 28
Torres Paseo Colon
Cuarto piso, oficina 406
San Jose Costa Rica

ORDER NUMBER 851101

ORDER LINE NUMBER 1

ORDER RELEASE NUMBER 1

PACK ID 388738

RELEASED FROM Beverly Facility

RELEASED BY

Istevens

Name

Signature

Date

DATE OF SALE

DEVICE LIST



SHIP TO: Intertec SA Paseo Colon, entre calles 24 y 28 Torres Paseo Colon Cuarto piso, oficina 406 San Jose Costa Rica	SOLD TO: Intertec SA Paseo Colon, entre calles 24 y 28 Torres Paseo Colon Cuarto piso, oficina 406 San Jose Costa Rica	ORDER NUMBER 851101
		ORDER LINE NUMBER 1
		ORDER RELEASE NUMBER 1
		PACK ID 388738

Pack#: 388738 BOX ID: 18203B403	ORDER NUMBER: 851101 LINE: 1 RELEASE: 1
--------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------

SERIAL NUMBER	MODEL NUMBER	DESCRIPTION	CALIBRATION DATE
FA42601SS0	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FA42601VZ0	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FA42601XP0	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FA42601Y50	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FCP26004Z0	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FCP26005E0	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FCP26005Q0	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FCP2600650	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FCP26006F0	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FCP26006J0	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FCP26007P0	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FCP2600880	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FCP2600C00	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FCP2600CN0	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FCP2600DF0	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FCP2600DQ0	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FCP2600E90	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FCP2600FM0	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FCP2600GV0	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018
FCP2600JE0	H4600-03-001	TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L	24-Jul-2018

Line/Rel Total: 20

SHIPPING MEMORANDUM
18203B403

SENSITECH INC.

DATE: _____ PURCHASE ORDER NO: _____ Page 1 of 2
 BILL TO: _____ DELIVER TO: _____

Statement Of Accuracy

Sensitech Inc. certifies that the item(s) identified below have been thoroughly tested per Sensitech Quality Assurance procedures and has met performance accuracy specifications over the stated range. Reference instrumentation used to perform validations (Temp Tale®) and calibration (Ryan®) is certified traceable in accordance with the National Institute of Standards and Technology (NIST).

Product Description: TT4 16K HUMIDITY MU - STAND- INT'L

Prod No : 513005

INST. NO.	CHART NO.	SHIPMENT DATE	SHIP TO	CITY	STATE	CAR/TRUCK NO.	ORDER NO.
FA42601SS0	18203						
FA42601VZ0	18203						
FA42601XP0	18203						
FA42601Y50	18203						
FCP26004Z0	18203						
FCP26005E0	18203						
FCP26005Q0	18203						
FCP2600650	18203						
FCP26006F0	18203						
FCP26006J0	18203						
FCP26007P0	18203						
FCP2600880	18203						
FCP2600C00	18203						
FCP2600CN0	18203						
FCP2600DF0	18203						
FCP2600DQ0	18203						
FCP2600E90	18203						
FCP2600FM0	18203						
FCP2600GV0	18203						
FCP2600JE0	18203						

Anexo 6. Certificado de calibración del cronómetro utilizado en la prueba de exactitud de tiempo aplicada al autoclave

MTIE-15



Calibration
Certificate No. 1750.01

Calibration complies with ISO 9001
ISO/IEC 17025 AND ANSI/NCSL Z540-1



Cert. No.: 1047-8504746

Traceable® Certificate of Calibration for Big-Digit Stopwatch/Chronograph

Instrument Identification:

Model: 1047 S/N: 170324192 Manufacturer: Control Company

Standards/Equipment:

Description	Serial Number	Due Date	NIST Traceable Reference
Non-contact Frequency Counter	26.6 2025	3/27/18	1000406563

Certificate Information:

Technician: 150 Procedure: CAL-01 Cal Date: 5/02/17 Due Date: 5/02/19
 Test Conditions: 23.5°C 49.0 %RH 1017 mBar

Calibration Data: (New Instrument)

Unit(s)	Nominal	As Found	In Tol	Nominal	As Left	In Tol	Min	Max	±U	TUR
Sec/24hr		N.A.		0.000	-1.067	Y	-3.024	3.024	0.037	>4:1

This instrument was calibrated using Instruments Traceable to National Institute of Standards and Technology.

A Test Uncertainty Ratio of at least 4:1 is maintained unless otherwise stated and is calculated using the expanded measurement uncertainty. Uncertainty evaluation includes the instrument under test and is calculated in accordance with the ISO "Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement" (GUM). The uncertainty represents an expanded uncertainty using a coverage factor k=2 to approximate a 95% confidence level. In tolerance conditions are based on test results falling within specified limits with no reduction by the uncertainty of the measurement. The results contained herein relate only to the item calibrated. This certificate shall not be reproduced except in full, without written approval of Control Company.

Nominal=Standard's Reading; As Left=Instrument's Reading; In Tol=In Tolerance; Min/Max=Acceptance Range; ±U=Expanded Measurement Uncertainty; TUR=Test Uncertainty Ratio; Accuracy=±(Max-Min)/2; Min = Nominal(Rounded) - Tolerance; Max = Nominal(Rounded) + Tolerance; Date=MM/DD/YY

Nicol Rodriguez
Nicol Rodriguez, Quality Manager

Aaron Judice
Aaron Judice, Technical Manager

Maintaining Accuracy:

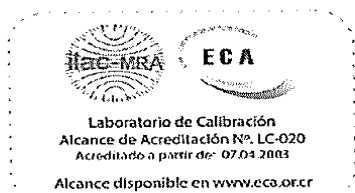
In our opinion once calibrated your Big-Digit Stopwatch/Chronograph should maintain its accuracy. There is no exact way to determine how long calibration will be maintained. Big-Digit Stopwatch/Chronographs change little, if any at all, but can be affected by aging, temperature, shock, and contamination.

Recalibration:

For factory calibration and re-certification traceable to National Institute of Standards and Technology contact Control Company.

CONTROL COMPANY 12554 Galveston RD Suite B230 Webster TX USA 77598
 Phone 281 482-1714 Fax 281 482-9448 service@control3.com www.control3.com

Control Company is an ISO/IEC 17025:2005 Calibration Laboratory Accredited by (A2LA) American Association for Laboratory Accreditation, Certificate No. 1750.01.
 Control Company is ISO 9001:2008 Quality Certified by DNV GL, Certificate No. CERT-01805-2006-AQ-HOU-RvA
 International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC) - Multilateral Recognition Arrangement (MRA).



SCM METROLOGIA Y LABORATORIOS
Laboratorio de calibración de instrumentos de medición
CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN



Código del certificado
20190430-28-3

Fecha de calibración: 02.may.2019
 Próxima fecha de calibración: 02.may.2020
 Periodo de calibración: 12 meses
 Objeto de Calibración: Cronómetro Trazable Modelo 1047
 Marca / Fabricante: Traceable
 Modelo: 1047
 Intervalo de medida/ Valor nominal: (0 a 86400) s
 Resolución: (0,01 / 1) s
 Identificación del cliente: MTIE-15
 Número de serie: 170324192
 Error Máximo Tolerado: No aplica
 Referencia a especificación: No aplica
 Calibración realizada por: Ing. Andrés Ruiz Ballestero
 Solicitante: Inversiones Oridama S.A
 Dirección del solicitante: Frente a la Urbanización la Pradera
 Encantada, Calle Sabanilla, San Miguel de
 Desamparados, San José
 Solicitud: 59462;93
 Ubicación del equipo: Departamento de Procesos Técnicos
 (Área de oficinas)
 Número de páginas: 2
 Lugar de Calibración: SCM Metrología y Laboratorios S.A.
 Registro de las observaciones: SCM server - Folio: Carpeta cliente
 Número de determinaciones: 5
 Procedimiento utilizado: PT-SCM-055 Procedimiento para la calibración de
 medidores de intervalo de tiempo
 Aprobación:

El usuario tiene la responsabilidad de recalibrar el instrumento a intervalos adecuados, según el tipo de trabajo y el tiempo de uso del instrumento. El periodo de calibración y error máximo tolerado del equipo son establecidos por el cliente.

Los resultados del certificado se refieren únicamente al objeto calibrado y al momento y condiciones en que se realizaron las mediciones.

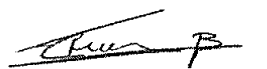
SCM Metrología S.A. no se responsabiliza de los perjuicios que pueda ocasionar el uso inadecuado de este instrumento, ni de una incorrecta interpretación de los resultados de la calibración aquí declarados.

Este certificado de calibración es trazable a patrones nacionales o internacionales, los cuales realizan las unidades de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI).

La incertidumbre expandida de la medición se ha obtenido multiplicando la incertidumbre estándar de la medición por el factor de cobertura $k = 2$ que, para una distribución normal, corresponde a una probabilidad de cobertura de aproximadamente el 95 %. La incertidumbre estándar de medida se ha determinado conforme a la Guía ISO/BIPM/OIML/ILAC/IEC/IUPAC/IFCC/IUPAP para la Expresión de las Incertidumbres, e incluye la incertidumbre de los patrones, del método de calibración, de las condiciones ambientales y la contribución propia de quien realiza la calibración.

Este certificado de calibración no podrá ser reproducido parcialmente, excepto con autorización previa por escrito de SCM Metrología.

El certificado de calibración no es válido sin la firma de aprobación de SCM Metrología.


 Ing. Andrés Ruiz Ballestero
 Metrólogo



Código del Certificado

20190430-28-3

Declaración de los patrones utilizados en la calibración

Tipo de patrón	Identificación	Certificado	Próxima calibración	Trazabilidad
Vibrógrafo	TIE-18	20190425-93-1	18/5/2019	SCM - UTC - BIPM

Resultado de la Calibración

(As left)

Error promedio del instrumento (s/día)	Incertidumbre expandida (k=2; 95%) (s/día)
-1,076	0,068

Usando la ecuación de la nota 4 se pueden obtener los siguiente resultados para un tiempo de medición específico:

Intervalo nominal de medición	Error de medida promedio	Incertidumbre expandida (k=2; 95%)
60 s	-0,000747 s	0,000047 s
180 s	-0,00224 s	0,00014 s
300 s	-0,00374 s	0,00024 s
600 s	-0,00747 s	0,00047 s
900 s	-0,01121 s	0,00071 s
1200 s	-0,01494 s	0,00094 s
1800 s	-0,0224 s	0,0014 s

Resultados previos a la calibración

(As found)

Error promedio del instrumento (s/día)	Incertidumbre expandida (k=2; 95%) (s/día)
-1,076	0,068

Usando la ecuación de la nota 4 se pueden obtener mediante un cálculo matemático los resultados:

Intervalo nominal de medición	Error de medida promedio	Incertidumbre expandida (k=2; 95%)
60 s	-0,000747 s	0,000047 s

Notas y Aclaraciones:

- [1] Condiciones ambientales durante la calibración:
 Temperatura: (23,1 ± 1,2) °C Humedad: (45 ± 12) % HR
 Tensión de alimentación: (121 ± 0,82) V
- [2] La calibración del instrumento se realiza midiendo su base de tiempo, por tal motivo cuando se realicen mediciones con este instrumento se deberá evaluar la incertidumbre de la medición considerando como una de sus componentes la resolución del instrumento y el funcionamiento del botón de arranque/parada (tiempo de reacción).
- [3] La desviación fraccional en frecuencia es de: -1,25E-5 s/s.
- [4] El error del instrumento sujeto a calibración puede ser evaluado para el tiempo de medición deseado, mediante la siguiente expresión:
- $$E = t_0 \cdot \frac{\Delta f}{f}$$
- Donde:
 t_0 es el tiempo de medición deseado en s
 $\Delta f/f$ es la desviación fraccional en frecuencia en Hz/Hz
- [5] La calibración del vibrógrafo utilizado para calibrar el cronómetro se realiza utilizando una señal de 1 Hz.
- [6] El equipo no posee ajuste, por lo tanto el error inicial (As found) y el error final (As left) son iguales.

Anexo 7. Certificado de análisis de las ampollas de *Geobacillus stearothermophilus* utilizadas para la prueba de desafío de esterilidad aplicada al autoclave



Certificate of Analysis

1.10274.0002 Sterikon® plus Bioindicator for checks on autoclaving
Batch Z0462074

	Spec. Values	Batch Values
Appearance	opalescent and reddish violet	passes test
Number of viable spores per ampule	$5.0 \cdot 10^5 - 1.0 \cdot 10^7$	$1.4 \cdot 10^6$
Growth (35 °C)	no growth	passes test
Growth (60 °C)	growth	passes test
Performance test (6 min, 121 °C)	Survival time 6 min/121 °C	passes test
Performance test (15 min, 121 °C)	Kill time 15 min/121 °C	passes test
D value (121 °C)	1.5 - 2.0 min	1.9 min
Z value	7.0 - 10.0 °C	9.4 °C
Identity	<i>Geobacillus stearothermophilus</i> ATCC 7953	passes test

The determination of the D-value is based on the Stumbo-Murphy-Cochran method.

The identity control is carried out via MicroSeq-System.

Organism: *Geobacillus stearothermophilus* ATCC 7953 (sporulation optimized).
Ampoules: 2 ml.
Storage temperature: +2° to +8°C.

Date of release (DD.MM.YYYY) 13.02.2018
Expiry date (DD.MM.YYYY) 16.07.2019

Stefanie Fischer
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

Anexo 8. Certificado de calibración del Multímetro utilizado en la prueba de Verificación de Voltaje a los equipos calificados



SCM METROLOGIA Y LABORATORIOS Laboratorio de calibración de instrumentos de medición CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN



Código del certificado
20181016-28-3

Fecha de calibración: 17.oct.2018
 Próxima fecha de calibración: 17.oct.2019
 Periodo de calibración: 12 meses
 Objeto de Calibración: Digital Auto-Range Multimeter
 Marca / Fabricante: Control Company
 Modelo: 3250
 Intervalo de medida/ Valor nominal: VDC: (0 a 550) V; VAC: (0 a 550) V;
 R: (0 a 25) kΩ

Resolución: VDC: (0,1 / 1) V; VAC: (0,1 / 1) V;
 R: (0,1) Ω; (0,01) kΩ

Identificación del cliente: MCOR-01
 Número de serie: 160898793
 Error Máximo Tolerado: No indica
 Referencia a especificación: No aplica
 Calibración realizada por: Ing. Andrés Ruiz Ballestero
 Solicitante: Inversiones Oridama S.A.
 Dirección del solicitante: Frente a la Urbanización la Pradera
 Encantada, Calle Sabanilla, San Miguel
 de Desamparados, San José

Solicitud: 56550;93
 Ubicación del equipo: Departamento de Procesos Técnicos
 Número de páginas: 3
 Lugar de Calibración: SCM Metrología y Laboratorios S.A.
 Registro de las observaciones: SCM Server-Carpeta Cliente
 Número de determinaciones: 5
 Procedimiento utilizado: Procedimiento para la Calibración de
 Variables Eléctricas. PT-SCM-020

Aprobación:

Ing. Andrés Ruiz Ballestero
Metrólogo

El usuario tiene la responsabilidad de recalibrar el instrumento a intervalos adecuados, según el tipo de trabajo y el tiempo de uso del instrumento. El periodo de calibración y error máximo tolerado del equipo son establecidos por el cliente.

Los resultados del certificado se refieren únicamente al objeto calibrado y al momento y condiciones en que se realizaron las mediciones.

SCM Metrología S.A. no se responsabiliza de los perjuicios que pueda ocasionar el uso inadecuado de este instrumento, ni de una incorrecta interpretación de los resultados de la calibración aquí declarados.

Este certificado de calibración es trazable a patrones nacionales o internacionales, los cuales realizan las unidades de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI).

La incertidumbre expandida de la medición se ha obtenido multiplicando la incertidumbre estándar de la medición por el factor de cobertura $k = 2$ que, para una distribución normal, corresponde a una probabilidad de cobertura de aproximadamente el 95 %. La incertidumbre estándar de medida se ha determinado conforme a la Guía ISO/BIPM/OIML/ILAC/IEC/IUPAC/IFCC/IUPAP para la Expresión de las Incertidumbres, e incluye la incertidumbre de los patrones, del método de calibración, de las condiciones ambientales y la contribución propia de quien realiza la calibración.

Este certificado de calibración no podrá ser reproducido parcialmente, excepto con autorización previa por escrito de SCM Metrología.

El certificado de calibración no es válido sin la firma de aprobación de SCM Metrología.



Código del Certificado
20181016-28-3

Declaración de los patrones utilizados en la calibración

Tipo de patrón	Identificación	Certificado	Próxima calibración	Trazabilidad
Calibrador multi producto	VE-44	34617	31 de octubre de 2018	Transmille - NPL

RESULTADOS DE LA CALIBRACIÓN

1. Escala de medición de tensión continua

Indicación del patrón V	Indicación promedio del equipo sujeto a calibración V	Error de medida promedio V	Incertidumbre expandida (k=2; 95%) V
50	50,200	0,200	0,064
150	150,400	0,400	0,088
250	250,74	0,74	0,13
350	351,04	1,04	0,20
450	450,40	0,40	0,86
550	550,80	0,80	0,82

2. Escala de medición de tensión alterna

Indicación del patrón V	Indicación promedio del equipo sujeto a calibración V	Error de medida promedio V	Frecuencia kHz	Incertidumbre expandida (k=2; 95%) V
50	49,800	-0,200	0,06	0,079
150	150,76	0,76	0,06	0,14
250	251,80	1,80	0,06	0,24
350	352,80	2,80	0,06	0,31
450	446,00	-4,00	0,06	0,74
550	547,00	-3,00	0,06	0,79



Código del Certificado

20181016-28-3

3. Escala de medición de resistencia

Indicación del patrón Ω	Indicación promedio del equipo sujeto a calibración Ω	Error de medida promedio Ω	Incertidumbre expandida (k=2; 95%) Ω
300	300,20	0,20	0,24
Indicación del patrón k Ω	Indicación promedio del equipo sujeto a calibración k Ω	Error de medida promedio k Ω	Incertidumbre expandida (k=2; 95%) k Ω
5	4,9877	-0,0123	0,0080
10	9,9797	-0,0203	0,0077
15	14,966	-0,034	0,016
20	19,960	-0,040	0,016
25	24,950	-0,050	0,018

Notas y Aclaraciones:

- [1] Condiciones ambientales durante la calibración:
 Temperatura: (22,1 \pm 1,2) °C Humedad: (67 \pm 12) % HR
 Tensión de alimentación: (121,00 \pm 0,58) V
- [2] Los valores reportados en la escala de medición de resistencia son los obtenidos luego de hacer el cero del equipo en esta función, aplicando un corto en las terminales de medición. Al realizar mediciones de resistencia es recomendable hacer un corto con las puntas de medición y activar el cero del equipo en caso que este posea tal función, de no ser así tomar la lectura de cero y restar este valor a la lectura de resistencia obtenida.
- [3] La indicación del instrumento de medición al aplicar una resistencia de 0 Ω fue de 0,3 Ω .

Anexo 9. Machote del protocolo de calificación de Instalación y Operación-Desempeño del autoclave.

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (Insertar Versión vigente)	Página 1 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

<p>INSERTAR LOGOTIPO DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO</p> <p>INSERTAR NOMBRE DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO</p> <p>INSERTAR EL NOMBRE DEL DOCUMENTO Y EQUIPO A CALIFICAR</p>	
Código de Documento:	Versión:

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 2 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

1. INSERTAR NOMBRE DEL DOCUMENTO Y EQUIPO A CALIFICAR

APROBACIÓN DE LA SECCIÓN 1 DE ESTE PROTOCOLO: <u>CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN</u>		
Nombre y Puesto	Firma	Fecha
(Insertar nombre) <i>(Encargado de proyecto)</i>		
(Insertar nombre) <i>(Analista de Procesos, AP)</i>		
(Insertar nombre) <i>(Jefe de Control Calidad, JC)</i>		
(Insertar nombre) <i>(Gerente de Calidad, GC)</i>		

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 3 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

Índice

1.1. INTRODUCCION.....	5
1.1.1. Objetivo.....	5
1.1.2. Alcance.....	5
1.1.3. Justificación.....	5
1.2. DOCUMENTOS DE REFERENCIA.....	5
1.3. ROLES Y RESPONSABILIDADES.....	6
1.4. DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO.....	7
1.5. PRERREQUISITOS.....	7
1.5.1. Documentación de los Procedimientos.....	8
1.5.2. Instrumentos de Medicion.....	8
1.6. RACIONAL.....	9
1.7. PRUEBAS.....	9
1.7.1. Inspección general del equipo.....	9
1.7.1.1. Criterio de Aceptación.....	9
1.7.1.2. Resultado.....	9
1.7.2. Revisión de la inclusión del Equipo en el Sistema de Mantenimiento.....	10
1.7.2.1. Objetivo.....	10
1.7.2.2. Criterio de Aceptación.....	10
1.7.2.3. Resultados.....	10
1.7.3. Lista de Repuestos y Accesorios.....	11
1.7.3.1. Objetivo.....	11
1.7.3.3. Resultados.....	11
1.7.4. Instalación eléctrica del Equipo.....	11
1.7.4.1. Objetivo.....	11
1.7.4.2. Criterio de Aceptación.....	11
1.7.4.3. Resultados.....	11
1.7.5. Instalación del Equipo.....	12
1.7.5.1. Objetivo.....	12
1.7.5.2. Criterio de Aceptación.....	12
1.7.5.3. Resultados.....	12
1.8. DESVIACIONES.....	13

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (Insertar Versión vigente)	Página 4 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

1.9	INFORME DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN PARA AUTOCLAVE PAUT-03	13
1.9.1	Resumen de los resultados obtenidos en el AUTOCLAVE PAUT-03	13
	Revisión de la inclusión del Equipo en el Sistema de Mantenimiento	14
	Lista de Repuestos	14
	Instalación eléctrica del Equipo	14
	Instalación del Equipo	14
1.9.2	Conclusiones de Autoclave PAUT-03	14
1.10	CERTIFICACIÓN DE APROBACIÓN DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN:	15
2.1	INTRODUCCIÓN	16
2.1.1	Objetivo	16
2.1.2	Alcance	17
2.1.3	Justificación	17
2.2	DOCUMENTOS DE REFERENCIA	17
2.3	ROLES Y RESPONSABILIDADES	18
2.4	RACIONAL	18
2.6	PRUEBAS	19
2.7	RESULTADOS	21
2.8	LISTA DE DESVIACIONES	23
2.9	ANEXOS	23
2.10	INFORME DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN Y DESEMPEÑO PARA AUTOCLAVE PAUT-0324	
2.10.1	Resumen de los resultados obtenidos en el AUTOCLAVE PAUT-03	24
	Prueba de desempeño técnico	24
	Prueba de desafío de esterilización	24
2.10.2	Conclusiones de Autoclave PAUT-03	24
2.11	CERTIFICACIÓN DE APROBACIÓN DE LA CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN Y DESEMPEÑO:	25

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 5 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

Protocolo de calificación de la instalación del (Nombre del equipo) y (código del documento) del Laboratorio de Microbiología.

1.1. INTRODUCCIÓN

1.1.1. Objetivo

El objetivo del protocolo de la calificación de Instalación del (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) es suministrar evidencia documentada, que indique que el equipo ha sido instalado y evaluado correctamente de acuerdo con las especificaciones de requerimientos de usuario, y los requisitos de Buenas Prácticas de Manufactura.

1.1.2. Alcance

El alcance de esta Calificación de Instalación es la comprobación de la correcta instalación del equipo (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO). Esta calificación se aplica únicamente a la Calificación de Instalación del (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) utilizado en el Laboratorio de Microbiología, con la función de esterilizar diversas sustancias o materiales, y su recalificación se debe realizar según lo dispuesto en el (CÓDIGO Y NOMBRE DEL DOCUMENTO RESPECTIVO).

Justificación

Según el Reglamento Técnico Centroamericano de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) se debe realizar una correcta calificación de instalación del equipo (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO), que permita verificar que este equipo posee un correcto desempeño, y tener confianza en que los resultados obtenidos están dentro de especificaciones.

La Calificación de Instalación de este equipo tasará las exigencias de instalación para su correcto uso, dentro de un proceso de esterilización y control microbiológico en el Laboratorio de Microbiología, incluyendo los requisitos del usuario, la documentación que se relacione con el equipo, el acceso al sistema eléctrico de la compañía, la presencia de diversos componentes o accesorios, y repuestos para el buen funcionamiento del equipo.

1.2. DOCUMENTOS DE REFERENCIA

Tabla 1.1. Documentos de Referencia

(INSERTAR TODO AQUEL DOCUMENTO QUE SIRVA COMO REFERENCIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO)

Nº DE DOCUMENTO	TÍTULO DE DOCUMENTO

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 6 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

1.3. ROLES Y RESPONSABILIDADES

A continuación, se enlistan los nombres y cargos de las personas que formarán parte del equipo de trabajo, así como sus respectivas responsabilidades en todo el proceso de calificación.

Tabla 1.3. Responsabilidades asociadas al Proceso de Calificación

Área	Representante	Puesto	Responsabilidad
Insertar área donde se encuentre el equipo.		Encargado de proyecto	Insertar la responsabilidad del encargado con respecto a la calificación del equipo.
		Analista de Procesos (AP)	Insertar la responsabilidad del encargado con respecto a la calificación del equipo.
		Jefe de Calidad Control de Calidad (JC)	Insertar la responsabilidad del encargado con respecto a la calificación del equipo.
		Garante de Calidad (GC)/Jefe de Aseguramiento de Calidad (JA)	Insertar la responsabilidad del encargado con respecto a la calificación del equipo.

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 7 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

1.4. DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO

Tabla 1.3. Características técnicas del equipo

Nombre del equipo:	
Fabricante:	
Modelo:	
Número de Serie:	
Nombre del proveedor:	
Voltaje:	
Código Interno establecido por el laboratorio farmacéutico:	

Se procede a hacer una breve descripción del equipo y los requerimientos establecidos por el proveedor, para su correcta instalación y operación.

Insertar imagen del equipo.

Figura 1.1. (Equipo y código interno)

En el siguiente diagrama se muestran los pasos del proceso de autoclavado.

Insertar un pequeño diagrama del proceso que realiza el equipo.

Figura 1.2. Diagrama del proceso del equipo

1.5. PRERREQUISITOS

Todo el personal involucrado en las actividades de calificación debe estar apropiadamente entrenado en los procedimientos relacionados con el equipo y su funcionamiento.

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (Insertar Versión vigente)	Página 8 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

1.5.1. Documentación de los Procedimientos:

Todos los Procedimientos requeridos para la operación del equipo deben ser identificados y estar disponibles en el Sistema de Gestión de Calidad (SGC).

Tabla 1.4. Lista de documentos de procedimientos

Título del Procedimiento	Código de documento	Documento disponible
Ensamble, uso, limpieza y mantenimiento del (equipo y código interno)	Insertar código del documento	Si () No ()
Verificación de equipos utilizados en la calificación	Insertar código del documento	Si () No ()
Control de equipos de medición	Insertar código del documento	Si () No ()
Control de condiciones ambientales de áreas o equipos específicos	Insertar código del documento	Si () No ()
Realizado por:	Fecha:	
Verificado por:	Fecha:	

1.5.2. Instrumentos de Medición

Objetivo

Documentar los diferentes instrumentos y equipos, con sus respectivas calibraciones, utilizados para efectuar las mediciones necesarias para esta calificación.

Criterio de Aceptación

Todos los instrumentos y equipos de medición utilizados en la calificación de instalación se encuentran registrados y calibrados dentro del sistema documental de (INSERTAR NOMBRE DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO). Los instrumentos de medición serán utilizados para evaluar la instalación y funcionamiento de los equipos.

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 9 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

Tabla 1.5. Lista de instrumentos de medición

Instrumento	Código de instrumento	Calibrado Si/No	Fecha de Vencimiento de Calibración
(EQUIPO), SERIE:		Si () No ()	
(EQUIPO), SERIE:		Si () No ()	
(INSTRUMENTO), LOTE:		Si () No ()	
(INSTRUMENTO), LOTE:		Si () No ()	
Realizado por:			Fecha:
Verificado por:			Fecha:

1.6. RACIONAL

Las pruebas que a continuación se detallan, se realizan con el objetivo de calificar la instalación del equipo (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO), para garantizar el uso correcto del equipo dentro del (ÁREA DONDE SE UBIQUE EL EQUIPO) según se requiera, y velar por la integridad del equipo, instalaciones y del operario que manipule el (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO). Por este motivo, las pruebas a realizar se detallan en los requerimientos de instalación del equipo y en la revisión del cumplimiento del (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) con las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes e indicadas en los manuales, procedimientos, instructivos y formularios establecidos en el Sistema de Gestión de Calidad de (INSERTAR NOMBRE DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO).

1.7. PRUEBAS

A continuación, se describen las pruebas realizadas para la Calificación de Instalación del (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO).

Inspección general del equipo

1.7.1.1. Criterio de Aceptación

No se presentan daños, torceduras u anomalías en la instalación del equipo.

1.7.1.2. Resultado

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (Insertar Versión vigente)	Página 10 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

Tabla 1.6. Resultado de inspección general del equipo

Prueba	Conforme
Verificar que no existan daños visibles.	Sí () No ()
Inspeccionar que el equipo este nivelado.	Sí () No ()
Chequear que la puerta abra y cierre normalmente.	Sí () No ()
Realizado por:	Fecha:
Verificado por:	Fecha:

1.7.2. Revisión de la inclusión del Equipo en el Sistema de Mantenimiento

1.7.2.1. Objetivo

Verificar que el (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO), ha sido identificado adecuadamente e ingresado al sistema de mantenimiento de equipos del área de microbiología.

1.7.2.2. Criterio de Aceptación

El (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO). Se encuentra registrado en el formulario F-GR-22 PROGRAMA DE MANTENIMIENTO DE EQUIPO-2019 anual. Además, se documentó el último mantenimiento efectuado al equipo.

1.7.2.3. Resultados:

Tabla 1.7. Resultado de revisión de la inclusión del Equipo en el Sistema de Mantenimiento

Equipo	Nº de Identificación	Incluido en el Sistema de Mantenimiento	Cumple los criterios de aceptación
(equipo y código interno)	(Código interno)	Sí () No ()	Sí () No ()
Observaciones			
Realizado por:			Fecha:

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 11 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

Verificado por:	Fecha:
-----------------	--------

1.7.3 Lista de Repuestos y Accesorios

1.7.3.1 Objetivo

Comprobar que la lista de repuestos se encuentra documentada para (equipo y código interno).

1.7.3.2 Criterio de Aceptación

El documento (CÓDIGO DEL DOCUMENTO) LISTA DE PARTES Y REPUESTOS DE EQUIPO para el (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) se encuentra documentada dentro del Sistema de Gestión de Calidad de (INSERTAR NOMBRE DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO). Dicha lista de repuestos se encuentra actualizada respecto a cantidad, disponibilidad, y los repuestos se encuentran en un estado adecuado para su uso.

1.7.3.3 Resultados

Tabla 1.8: Resultado de la revisión de la lista de repuestos y accesorios

Equipo	Lista de Repuestos disponible	Repuestos disponibles	Cumple los criterios de aceptación
(equipo y código interno)	Sí () No ()	Sí () No ()	Sí () No ()
Observaciones:			
Realizado por:			Fecha:
Verificado por:			Fecha:

1.7.4 Instalación eléctrica del Equipo

1.7.4.1 Objetivo

Determinar si el (equipo y código interno) cuenta con los requerimientos eléctricos necesarios para su correcta instalación.

1.7.4.2 Criterio de Aceptación

Que la zona donde se utiliza el (equipo y código interno) presenta una conexión de suministro eléctrico, con un voltaje entre 110 V, con una variación del $\pm 20\%$.

1.7.4.3 Resultados

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 12 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

Tabla 1.9. Resultado de la revisión de instalación eléctrica

Zona de utilización del (equipo y código interno)	Código de la zona de utilización del (equipo y código interno)	Número de conexiones en la zona	Identificación de conexiones	Voltaje en cada conexión (V)
Área de Microbiología				
Observaciones				
Realizado por:			Fecha:	
Verificado por:			Fecha:	

1.7.5 Instalación del Equipo

1.7.5.1 Objetivo

Determinar si el (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) es accionable de forma adecuada para su uso en las zonas de utilización designada.

1.7.5.2 Criterio de Aceptación

En la zona donde se utiliza el (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) el equipo es accionable, y puede realizar la función de esterilización y destrucción de materiales.

1.7.5.3 Resultados

Tabla 1.10. Resultado de prueba de instalación del equipo

Zona de utilización del (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)	Código de la zona de utilización (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)	Cumple criterios de aceptación
Área de Microbiología		Si () No ()
Observaciones		
Realizado por:		Fecha:

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 13 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

Verificado por:	Fecha:
-----------------	--------

1.8 DESVIACIONES

Las desviaciones que se produzcan durante la ejecución del presente ejercicio de la Calificación de Instalación deben ser reportadas, según se indica en (CÓDIGO DEL DOCUMENTO) MANEJO DE DESVIACIONES, ANÁLISIS DE CAUSA RAÍZ Y ACCIONES CAPA, reportando en la siguiente tabla los códigos de cada una de las desviaciones abiertas y el nombre de la desviación. Se debe adjuntar el formulario correspondiente (CÓDIGO DEL DOCUMENTO) ANÁLISIS DE CAUSA RAÍZ DETALLADO o (CÓDIGO DEL DOCUMENTO) ANÁLISIS DE CAUSA RAÍZ SIMPLE según corresponda.

Tabla 1.11. Desviaciones encontradas durante el Ejercicio de Validación

Código de Desviación Abierta	Descripción

1.9 INFORME DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN PARA (equipo y código interno)

Fecha de inicio de estudio:	
Fecha Final del estudio:	
Fecha del Informe:	

Tabla 1.12. Resumen de los resultados de las pruebas aplicadas

Resumen de los resultados obtenidos en el (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)	
Pruebas realizadas:	Condición
Inspección general del equipo	Aprobado () Rechazado ()

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 14 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

Revisión de la inclusión del Equipo en el Sistema de Mantenimiento	Aprobado () Rechazado ()
Lista de Repuestos	Aprobado () Rechazado ()
Instalación eléctrica del Equipo	Aprobado () Rechazado ()
Instalación del Equipo	Aprobado () Rechazado ()

1.9.1 Conclusiones de (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 13 de 23
Nombre: (insertar nombre del documento)		

1.10 CERTIFICACIÓN DE APROBACIÓN DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

Esta página de aprobación certifica que todas las pruebas fueron realizadas en el equipo (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO).

Tabla 1.13: Certificado de aprobación de las Calificaciones de Instalación

Insertar el logotipo del Laboratorio Farmacéutico	<i>Se certifica que las pruebas de Calificación de Instalación del (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) fueron realizadas y cumplen con las especificaciones previamente establecidas</i>		
El resultado obtenido es	CONFORME		NO CONFORME
Calificación Elaborada por:	Nombre:	Firma:	
	Puesto: Encargado de Proyecto.	Firma:	
Calificación Verificada por:	Nombre:	Firma:	
	Puesto: Analista de Procesos.	Fecha:	
Calificación Verificada por:	Nombre:	Firma:	
	Puesto: Jefe de Calidad Control de Calidad (JC).	Fecha:	
Calificación Verificada y Aprobado por:	Nombre:	Firma:	
	Puesto: Gerente de Calidad/Jefe de Aseguramiento de la Calidad.	Fecha:	

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (Insertar Versión vigente)	Página 16 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

2. CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN Y DESEMPEÑO PARA

(equipo y código interno)

APROBACIÓN DE LA SECCIÓN 2 DE ESTE PROTOCOLO: CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN Y DESEMPEÑO		
Nombre y Puesto	Firma	Fecha
<i>(Encargado de proyecto)</i>		
<i>(Analista de Procesos, AP)</i>		
<i>(Jefe de control de Calidad, JC)</i>		
<i>(Gerente de Calidad, GC)</i>		

2.1. INTRODUCCIÓN

2.1.1. Objetivo

El objetivo de esta Calificación de Operación (CO) es proporcionar evidencia documentada, para demostrar que el (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) cumple con las especificaciones necesarias para su adecuada operación dentro del laboratorio de control de calidad, según las Buenas Prácticas de Manufactura.

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (Insertar Versión vigente)	Página 17 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

2.1.2. Alcance

El alcance de esta Calificación de Operación es la verificación de la correcta operación del equipo (**EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO**). Su recalificación se debe realizar según lo dispuesto en el (código de documento) **PROCEDIMIENTO GENERAL DE VALIDACIONES Y CALIFICACIONES**.

2.1.3. Justificación

En conformidad con lo estipulado en el Reglamento Técnico Centroamericano sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica en el apartado de Validaciones, los equipos para esterilización deben contar con su respectiva calificación.

La Calificación de Operación de este equipo evaluará los requerimientos de operación según los requisitos de los procesos del área de microbiología. Esto incluye la operación de cada uno de los componentes que intervienen con la operación de este equipo, y que intervienen con la función del mismo en el proceso donde es utilizado.

2.2. DOCUMENTOS DE REFERENCIA

Tabla 2.1. Documentos de Referencia

Nº DE DOCUMENTO	TÍTULO DE DOCUMENTO
	PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO
	MANEJO DE EQUIPOS DE MEDICIÓN Y ENSAYO
	REGISTRO DE EQUIPOS
	HISTORIAL DE EQUIPOS
	PROGRAMA DE MANTENIMIENTO DE EQUIPO-2019
	OPERACIÓN MANTENIMIENTO Y LIMPIEZA DEL (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)
	PROCEDIMIENTO GENERAL, VALIDACIONES Y CALIFICACIONES
	MANEJO DE DESVIACIONES, ANÁLISIS DE CAUSA RAÍZ Y ACCIONES CAPA
	ANÁLISIS DE CAUSA RAÍZ DETALLADO V01
	ANÁLISIS DE CAUSA RAÍZ SIMPLE V01

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 18 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

2.3. ROLES Y RESPONSABILIDADES

A continuación, se enlistan los nombres y cargos de las personas que formarán parte del equipo de trabajo, así como sus respectivas responsabilidades en todo el proceso de calificación.

Tabla 2.2. Responsabilidades asociadas al Proceso de calificación.

Area	Representante	Puesto	Responsabilidad
Insertar nombre del área donde se encuentre el equipo.		Encargado de proyecto	
		Analista de Procesos (AP)	
		Jefe de Calidad Control de Calidad (JC)	
		Gerente de Calidad (GC)	
		Jefe de Aseguramiento de Calidad (JA)	

2.4. RACIONAL

-Desempeño térmico: Para que el proceso de esterilización tenga resultados que sean efectivos, los materiales deben entrar en contacto con vapor de agua que ha alcanzado los 121 °C. La saturación de vapor en la cámara debe ser la suficiente para lograr alcanzar esta temperatura. Las cintas termo-sensibles, de calidad adecuada, permiten comprobar que se alcanzó la temperatura requerida; además de que la distribución de calor en la cámara, permite que el vapor esté en contacto en todas las zonas de la bandeja. Un indicador hace aparecer en la cinta unas rayas de color negro, al llegar a la temperatura requerida.

-Desafío de esterilización: esta prueba es definitiva, ya que la misma permite determinar si el proceso de esterilización por medio de autoclave ha sido efectivo, y se ha logrado eliminar las bacterias termofílicas, las cuales son las más difíciles de exterminar, de acuerdo con su resistencia a temperaturas altas. Dicha prueba se desarrolla utilizando dos variables adicionales de complejidad: 1) la ampolla no entra en contacto directo con el vapor, se coloca en un frasco de 100 mL, lleno de agua hasta 80 mL. 2) Las muestras se distribuyen dentro de la bandeja en el centro y las esquinas, logrando cubrir los espacios críticos de la bandeja que se introduce en la cámara.

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 19 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

2.5. PLAN DE MUESTREO

-*Exactitud de tiempo:* esta variable se mide por triplicado, activando en forma consecutiva 3 ciclos de autoclavado.

-*Desempeño térmico:* se pega un pedazo de cinta en cada uno de 18 frascos de 100 mL, que se colocan en la bandeja del autoclave. Esta prueba se ejecuta por triplicado, en ciclos separados de Autoclavado.

-*Desafío de esterilización:* esta prueba se ejecuta por triplicado, en tres ciclos separados de Autoclavado. Las muestras se distribuyen de acuerdo con lo descrito en el apartado "Pruebas".

2.6 PRUEBAS

Tabla 2.3. Prueba de verificación de tiempo

Prueba:	<u>1</u>
Objetivo	El objetivo de esta prueba es verificar que el temporizador del autoclave opera de manera correcta.
Procedimiento	<ol style="list-style-type: none"> 1) Prepare el cronómetro en cero. 2) Acondicione el autoclave con el nivel de agua requerido. 3) Cierre la puerta del autoclave. 4) Accione el proceso de autoclavado en el aparato. 5) Active el cronómetro cuando se active el temporizador del Autoclave. 6) Registre los datos en la Tabla 2.6. 7) Realice la prueba por triplicado.
Criterio de aceptación	Cada uno de los 3 ciclos de autoclavado deben durar 15 min 00 segundos \pm 10 segundos.
Instrumentos de Prueba	Cronómetro Tracable. Serie:

Tabla 2.4. Prueba de verificación de temperatura

Prueba:	<u>2</u>																								
Objetivo	El objetivo de esta prueba es verificar que la temperatura, dentro de la cámara del PAUT-03, es la correcta, según el indicador, y se distribuye de manera uniforme, para el correcto desempeño.																								
Procedimiento	<ol style="list-style-type: none"> 1) Cargue la bandeja del autoclave con sus condiciones frontera; esto quiere decir con 18 frascos para el proceso de esterilización con todo su contenido lleno de agua (80 mL). 2) La distribución de los frascos en la bandeja del equipo se representa en el siguiente diagrama: <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>10</td> <td>13</td> <td>16</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Frente</td> <td>2</td> <td>5</td> <td>8</td> <td>11</td> <td>14</td> <td>17</td> <td>Fondo</td> </tr> <tr> <td></td> <td>3</td> <td>6</td> <td>9</td> <td>12</td> <td>15</td> <td>18</td> <td></td> </tr> </table> 3) Coloque cinta termo-sensible en la tapa de cada uno de los 18 frascos. 		1	4	7	10	13	16		Frente	2	5	8	11	14	17	Fondo		3	6	9	12	15	18	
	1	4	7	10	13	16																			
Frente	2	5	8	11	14	17	Fondo																		
	3	6	9	12	15	18																			

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 20 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

	<ol style="list-style-type: none"> 4) Acondicione el autoclave con el nivel de agua requerido. 5) Corra un ciclo de esterilización estándar. 6) Anote los resultados de la cinta termo-sensible en la Tabla 2.7. 7) Pegue las cintas en una hoja y adjúntelas como Anexo 4. 8) Realice tres repeticiones de la prueba.
Criterio de aceptación	Todas las cintas (sin excepción) colocadas en los frascos, de las tres pruebas, deben presentar rayas negras.
Instrumentos de Prueba	-Frascos con tapa de 100 mL, con 80 mL de agua. Cintas termo-sensibles. Lots:

Tabla 2.5. Prueba de capacidad de esterilización

Prueba:	3																								
Objetivo	El objetivo de esta prueba es verificar la capacidad de esterilización del autoclave, por medio de la utilización de bioindicadores.																								
Procedimiento	<ol style="list-style-type: none"> 1) Mantenga las ampollas en refrigeración, como lo indica el fabricante, hasta el momento en que va a realizar el proceso de autoclavado. 2) Cargue la bandeja del autoclave con sus condiciones frontera; esto quiere decir, con 18 frascos, para el proceso de esterilización con todo su contenido lleno de agua (80 mL). Identifíquelos adecuadamente. 3) La distribución de los frascos en la bandeja del equipo se representa en el siguiente diagrama: <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td style="background-color: #cccccc;">1</td> <td style="background-color: #cccccc;">4</td> <td style="background-color: #cccccc;">7</td> <td style="background-color: #cccccc;">10</td> <td style="background-color: #cccccc;">13</td> <td style="background-color: #cccccc;">16</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #cccccc;">Frente</td> <td>2</td> <td>5</td> <td>8</td> <td>11</td> <td>14</td> <td>17</td> <td style="background-color: #cccccc;">Fondo</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="background-color: #cccccc;">3</td> <td style="background-color: #cccccc;">6</td> <td style="background-color: #cccccc;">9</td> <td style="background-color: #cccccc;">12</td> <td style="background-color: #cccccc;">15</td> <td style="background-color: #cccccc;">18</td> <td></td> </tr> </table> 4) Coloque una ampolla en los frascos ubicados en las posiciones 1, 3, 8, 11, 16 y 18 (cuadros sombreados). 5) Acondicione el autoclave con el nivel de agua requerido. 6) Corra un ciclo de esterilización estándar. 7) Una vez finaliza el proceso de esterilización, se retiran las ampollas y se incuban durante 48 horas a una temperatura de $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. 8) Elabore la prueba, por triplicado, para tres grupos de ampollas diferentes. 9) Anote los resultados de las tres pruebas en la Tabla 2.8. 		1	4	7	10	13	16		Frente	2	5	8	11	14	17	Fondo		3	6	9	12	15	18	
	1	4	7	10	13	16																			
Frente	2	5	8	11	14	17	Fondo																		
	3	6	9	12	15	18																			
Criterio de aceptación	Las 6 ampollas de cada una de las 3 réplicas de ciclos de esterilización, luego de incubadas por no más de 48 horas, quedarán de color rojo-violeta, si el proceso de esterilización es adecuado. Si se suscita el caso que las ampollas no quedan adecuadamente esterilizadas, se tornan de color amarillo-naranja luego de 24 horas. Si alguna de las ampollas que se sometió al proceso de esterilización da con crecimiento, la prueba no es conforme.																								

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 21 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

Instrumentos de Prueba	de	-Frascos con tapa de 100 mL, con 80 mL de agua. - Estadar Bioindicador. Marca: _____, Lote: _____
------------------------	----	------------------------------------------------------------------------------------------------------

2.7 RESULTADOS

Tabla 2.6. Resultados Obtenidos en la prueba Exactitud del tiempo del ciclo

Medición 1			Medición 2			Medición 3		
Tiempo Cronómetro	Diferencia (s)	Cumple (SI/NO)	Tiempo Cronómetro	Diferencia (s)	Cumple (SI/NO)	Tiempo Cronómetro	Diferencia (s)	Cumple (SI/NO)
Realizado por:					Fecha:			
Verificado por:					Fecha:			

Tabla 2.7. Resultados de las pruebas de Desempeño térmico

Cinta	Prueba 1 Color de las rayas	CUMPLE (SI/NO)	Prueba 2 Color de las rayas	CUMPLE (SI/NO)	Prueba 3 Color de las rayas	CUMPLE (SI/NO)
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 22 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

15						
16						
17						
18						
Realizado por:				Fecha:		
Verificado por:				Fecha:		

Tabla 2.8. Resultados de las pruebas de Desafío de esterilización

Cinta	Prueba 1 Color	CUMPLE (SI/NO)	Prueba 2 Color	CUMPLE (SI/NO)	Prueba 3 Color	CUMPLE (SI/NO)
1						
2						
3						
4						
5						
6						
Realizado por:				Fecha:		
Verificado por:				Fecha:		

	Si/No	Realizado por:	Fecha:
La calificación cumple con los criterios de aceptación			

Observaciones:

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (Insertar Versión vigente)	Página 23 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

2.8 LISTA DE DESVIACIONES

Las desviaciones que se produzcan, durante la Ejecución del presente Ejercicio de Calificación de Operación-Desempeño, deben aparecer reportadas en la siguiente tabla, y ser documentadas a través del Formato de Desviación al Protocolo, según el procedimiento vigente del "Sistema de Validaciones", y ser adjuntadas al Anexo 5 del presente protocolo.

Tabla 2.9: *Lista de desviaciones*

DESVIACIONES	
Desviación N°	Descripción
1	
2	
3	

2.9. ANEXOS

- 2.9.1. **ANEXO 1:** Información técnica de las cintas Termo-sensibles.
- 2.9.2. **ANEXO 2:** Certificado de Calibración del Cronómetro utilizado.
- 2.9.3. **ANEXO 3:** Certificado de las Ampollas Bioindicadoras.
- 2.9.4. **ANEXO 4:** Hojas de evidencia de las Cintas Termo-sensibles.

Otros (si aplica):

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 24 de 25
Nombre: (insertar nombre del documento)		

2.10. INFORME DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN Y DESEMPEÑO PARA (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)

Fecha de inicio de estudio:	
Fecha Final del estudio:	
Fecha del Informe:	

Tabla 2.10. Resumen de los resultados de las pruebas aplicadas

Resumen de los resultados obtenidos en el (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)	
Pruebas realizadas	Condición
Prueba de exactitud del tiempo	Aprobado () Rechazado ()
Prueba de desempeño térmico	Aprobado () Rechazado ()
Prueba de desafío de esterilización	Aprobado () Rechazado ()

Conclusiones de (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)

Código: (insertar Código de documento)	Versión: (insertar Versión vigente)	Página 23 de 23
Nombre: (insertar nombre del documento)		

2.11. CERTIFICACIÓN DE APROBACIÓN DE LA CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN Y DESEMPEÑO

Esta página de aprobación certifica que todas las pruebas fueron realizadas en el equipo (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)

Tabla 2.11: Certificado de aprobación de las Calificaciones de operación y desempeño

Insertar el logotipo del Laboratorio Farmacéutico	<i>Se certifica que las pruebas de Calificación de operación y desempeño del (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) fueron realizadas y cumplen con las especificaciones previamente establecidas</i>		
El resultado obtenido es:	CONFORME		NO CONFORME
Calificación Elaborada por:	Nombre:	Firma:	
	Puesto: Encargado de Proyecto.	Fecha:	
Calificación Verificada por:	Nombre:	Firma:	
	Puesto: Analista de Procesos.	Fecha:	
Calificación Verificada por:	Nombre:	Firma:	
	Puesto: Jefe de Control de Calidad (JC).	Fecha:	
Calificación Verificada y Aprobado por:	Nombre:	Firma:	
	Puesto: Gerente de Calidad/Jefe de Aseguramiento de la Calidad.	Fecha:	

Anexo 10. Machote del protocolo de calificación de Instalación y Operación-Desempeño del Horno incubador.

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 1 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

<p>INSERTAR LOGOTIPO DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO</p> <p>INSERTAR NOMBRE DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO</p> <p>CALIFICACIÓN DE EQUIPO:</p> <p><u>INSERTAR NOMBRE DEL DOCUMENTO</u></p>	
Código de Documento: (Insertar código del documento)	Versión:

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 2 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

Contenido

1.1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1.1. Objetivo.....	4
1.1.2. Alcance.....	4
1.1.3. Justificación.....	4
1.2. DOCUMENTOS DE REFERENCIA.....	5
1.3. ROLES Y RESPONSABILIDADES.....	5
1.4. DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO.....	6
1.5. PRERREQUISITOS.....	7
1.5.1. Documentación de los Procedimientos.....	7
1.5.2. Instrumentos de Medición.....	7
1.6. RACIONAL.....	8
1.7. PRUEBAS.....	8
A continuación se describen las pruebas realizadas para la Calificación de Instalación del HORNO INCUBADOR PHOR-01.....	8
1.7.1. Inspección general del equipo.....	8
1.7.1.1. Criterio de Aceptación.....	8
1.7.1.2. Resultado.....	8
1.7.2. Revisión de la instalación eléctrica.....	9
1.7.2.1. Criterio de Aceptación.....	9
1.7.2.2. Resultado.....	9
1.7.1. Revisión de la inclusión del Equipo en el Sistema de Mantenimiento.....	9
1.7.1.1. Objetivo.....	9
1.7.1.2. Criterio de Aceptación.....	9
1.7.1.3. Resultados.....	9
1.7.2. Lista de Repuestos y Accesorios.....	10
1.7.2.1. Objetivo.....	10
1.7.2.2. Resultados.....	10
1.8. DESVIACIONES.....	10
1.9. INFORME DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN PARA HORNO INCUBADOR PHOR-01.....	11
1.10. RESUMEN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS PARA HORNO INCUBADOR PHOR-01.....	11
Inspección general del equipo.....	11
Revisión de la instalación eléctrica.....	11

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 3 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

Revisión de inclusión del equipo al sistema de mantenimiento	11
Lista de repuestos accesorios	11
1.11. OBSERVACIONES	11
1.12. CONCLUSIONES DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	12
1.13. CERTIFICACIÓN DE APROBACIÓN DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN:	13
2.1. INTRODUCCIÓN.....	14
2.1.1. Objetivo	14
2.1.2. Alcance	14
2.1.3. Justificación.....	14
2.2. DOCUMENTOS DE REFERENCIA.....	15
2.3. ROLES Y RESPONSABILIDADES	15
2.4. RACIONAL	16
2.6 INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	17
2.7 PRUEBAS	18
2.8 RESULTADOS	19
2.9 LISTA DE DESVIACIONES.....	20
2.10 ANEXOS.....	21
2.11 INFORME DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN Y DESEMPEÑO PARA HORNO INCUBADOR PHOR-01	21
2.11.1 Resumen de los resultados obtenidos en el HORNO INCUBADOR PHOR-01	21
2.11.2 Conclusiones de HORNO INCUBADOR PHOR-01	21
2.12 CERTIFICACIÓN DE APROBACIÓN DE LA CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN Y DESEMPEÑO.....	22

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 4 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

1. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN PARA (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)

APROBACIÓN DE LA SECCIÓN 1 DE ESTE PROTOCOLO: CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN		
Nombre y Puesto	Firma	Fecha
(Encargado de proyecto)		
(Analista de Procesos, AP)		
(Jefe de Control de calidad, JC)		
(Gerente de Calidad, GC)		

1.1. INTRODUCCIÓN

1.1.1. Objetivo

El objetivo de esta Calificación de Instalación es proporcionar evidencia documentada para demostrar que el (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) ha sido instalado y evaluado de acuerdo con las especificaciones de requerimientos de usuario (URS) como los requisitos de Buenas Prácticas de Laboratorio.

1.1.2. Alcance

El alcance de esta Calificación de Instalación es la verificación de la correcta instalación del equipo (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO). Esta calificación se aplica únicamente a la Calificación de Instalación del (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) en el (insertar nombre del Laboratorio Farmacéutico), en el (CÓDIGO DEL DOCUMENTO) PROCEDIMIENTO GENERAL DE VALIDACIONES Y CALIFICACIONES se establecen los criterios de recalificación en caso de que aplique.

1.1.3. Justificación

Según el Reglamento Técnico Centroamericano de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), se debe realizar una correcta calificación de instalación del equipo (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO), que permita verificar que este equipo posee un correcto desempeño, y que los resultados sean los esperados.

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 5 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

La Calificación de Instalación de este equipo tasará las exigencias de instalación para su correcto uso, dentro de un proceso de incubación de diversas placas microbiológicas en el Laboratorio de Microbiología, incluyendo los requisitos del usuario, la documentación que se relacione con el equipo, el acceso al sistema eléctrico de la compañía, la presencia de diversos componentes, o accesorios y repuestos, para el buen funcionamiento del equipo.

1.2. DOCUMENTOS DE REFERENCIA

Tabla 1.1. Documentos de Referencia

Nº DE DOCUMENTO	TÍTULO DE DOCUMENTO
	PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO DE COSTA RICA
	MANEJO DE EQUIPOS DE MEDICIÓN Y ENSAYO
	REGISTRO DE EQUIPOS
	HISTORIAL DE EQUIPOS
	PROGRAMA DE MANTENIMIENTO DE EQUIPO-2019
	ENSAMBLE, USO, LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)
	PROCEDIMIENTO GENERAL, VALIDACIONES Y CALIFICACIONES
	MANEJO DE DESVIACIONES, ANÁLISIS DE CAUSA RAÍZ Y ACCIONES CAPA
	ANÁLISIS DE CAUSA RAÍZ DETALLADO V01
	ANÁLISIS DE CAUSA RAÍZ SIMPLE V01

1.3. ROLES Y RESPONSABILIDADES

A continuación, se enlistan los nombres y cargos de las personas que formarán parte del equipo de trabajo, así como sus respectivas responsabilidades en todo el proceso de calificación.

Tabla 1.2. Responsabilidades asociadas al Proceso de Calificación.

Área	Representante	Puesto	Responsabilidad
Insertar área de ubicación del equipo.		Encargado de proyecto.	Encargado de la elaboración y ejecución del Protocolo e Informe, en conformidad con la regulación vigente y la necesidad de la empresa. Además, deberá recopilar la información respectiva, para la elaboración del informe respectivo.

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 6 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

	Analista de Procesos (AP)	Encargado de revisar el Protocolo e Informe de Calificación de Instalación, de manera que cumpla las necesidades de la empresa y los requerimientos regulatorios vigentes.
	Jefe de Calidad Control de Calidad (JC)	Encargado de coordinar y proporcionar los recursos necesarios para la elaboración de las pruebas analíticas necesarias para llevar a cabo esta calificación, según corresponda, y revisar el protocolo.
	Gerente de Calidad (GC)	Encargado de revisar y aprobar el Protocolo e Informe de Calificación de Instalación, de manera que cumpla las necesidades de la empresa y los requerimientos regulatorios vigentes.
	Jefe de Aseguramiento de Calidad (JA)	Encargado de revisar y aprobar el Protocolo e Informe de Calificación de Instalación, de manera que cumpla las necesidades de la empresa y los requerimientos regulatorios vigentes.

1.4. DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO

Tabla 1.3. Características técnicas del equipo

Nombre del equipo:	
Fabricante:	
Modelo:	
Número de Serie:	
Nombre del proveedor:	
Voltaje:	
Código interno establecido por el laboratorio farmacéutico:	

Es un equipo de (Insertar nombre del Laboratorio Farmacéutico), utilizado en el Laboratorio de Microbiología, para el almacenamiento e incubación de diversas muestras microbiológicas. Su posición es estacionaria, puesto que, para su utilización, no es necesario un cambio de lugar.

Por parte del usuario, se requiere que el (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) sea conectado para su funcionamiento al sistema eléctrico de la planta. Posteriormente, el usuario del (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) debe encender el equipo, el cual se puede ajustar a la temperatura de incubación necesaria, mediante el variador en el panel de control de este. Con el horno incubador, trabajando bajo la temperatura establecida, se garantiza una correcta incubación de diferentes muestras microbiológicas.

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 7 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

Insertar Imagen del equipo a calificar

Figura 1.1: (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)

Insertar un breve diagrama del proceso operativo del equipo

Figura 1.2. Diagrama del proceso

1.5. PRERREQUISITOS

Todo el personal, involucrado en las actividades de calificación, debe estar apropiadamente entrenado en los procedimientos relacionados con el equipo y su funcionamiento.

1.5.1. Documentación de los Procedimientos

Todos los Procedimientos requeridos para la operación del equipo deben ser identificados, y estar disponibles en el Sistema de Gestión de Calidad (SGC).

Tabla 1.3. Documentación de los procedimientos

Título del Procedimiento	Código de documento	Documento disponible
OPERACIÓN MANTENIMIENTO Y LIMPIEZA DEL (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)		Si () No ()
Realizado por:		Fecha:
Verificado por:		Fecha:

1.5.2. Instrumentos de Medición

Objetivo

Documentar los diferentes instrumentos y equipos, con sus respectivas calibraciones, utilizados para efectuar las mediciones necesarias para esta calificación.

Criterio de Aceptación

Todos los instrumentos y equipos de medición, utilizados en la calificación de instalación, se encuentran registrados y calibrados dentro del sistema documental del (Insertar nombre del Laboratorio Farmacéutico). Los instrumentos de medición serán utilizados para evaluar la instalación y funcionamiento de los equipos.

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 8 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

Tabla 1.4. Verificación de calibración de instrumentos de medición

Instrumento	Código de instrumento	Calibrado Si/No	Fecha de Vencimiento de Calibración
		Si () No ()	
		Si () No ()	
Realizado por:			Fecha:
Verificado por:			Fecha:

1.6. RACIONAL

Las pruebas que a continuación se detallan, se realizan con el objetivo de calificar la instalación del equipo (**EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO**), para garantizar el uso correcto del equipo dentro del área de microbiología según se requiera, y velar por la integridad del equipo, instalaciones y del operario que manipule el (**EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO**). Por este motivo, las pruebas a realizar se detallan en los requerimientos de instalación del equipo y en la revisión del cumplimiento del (**EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO**) con las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes e indicadas en los manuales, procedimientos, instructivos y formularios establecidos en el Sistema de Gestión de Calidad de (Insertar nombre del Laboratorio Farmacéutico).

1.7. PRUEBAS

A continuación, se describen las pruebas realizadas para la Calificación de Instalación del (**EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO**).

1.7.1. Inspección general del equipo

1.7.1.1. Criterio de Aceptación

No se presentan daños, torceduras u anomalías en la instalación del equipo.

1.7.1.2. Resultado

Tabla 1.5. Resultados de inspección general del equipo

Prueba	Conforme
Verificar que no existan daños visibles.	Si () No ()
Inspeccionar que el equipo esté nivelado.	Si () No ()
Chequear que la puerta abra y cierre normalmente.	Si () No ()

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 9 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

Realizado por:	Fecha:
Verificado por:	Fecha:

1.7.2. Revisión de la instalación eléctrica

1.7.2.1. Criterio de Aceptación

El voltaje de la fuente es de 110 V \pm 20

1.7.2.2. Resultado

Tabla 1.6. Resultados de la revisión de la instalación eléctrica

Prueba	Identificación de la conexión	Voltaje obtenido (V)	Conforme Si () No ()
Comprobar que la fuente de poder esté conectada a una terminal de 110 v. Realizar la medición, para comprobar la alimentación eléctrica.			
Realizado por:	Fecha:		
Verificado por:	Fecha:		

1.7.1. Revisión de la inclusión del Equipo en el Sistema de Mantenimiento

1.7.1.1. Objetivo

Verificar que el (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) ha sido identificado adecuadamente e ingresado al sistema de mantenimiento de equipos del área de microbiología.

1.7.1.2. Criterio de Aceptación

El (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) se encuentra registrado en el formulario (CÓDIGO DEL DOCUMENTO) PROGRAMA DE MANTENIMIENTO DE EQUIPO-2019 anual. Además, se documentó el último mantenimiento efectuado al equipo.

1.7.1.3. Resultados

Tabla 1.7. Resultados de revisión de inclusión del equipo en el sistema de mantenimiento

Equipo	Nº de Identificación	Incluido en el Sistema de Mantenimiento Si () No ()	Cumple los criterios de aceptación Si () No ()
(EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)			
Observaciones:			

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 10 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

Realizado por:	Fecha:
Verificado por:	Fecha:

1.7.2. Lista de Repuestos y Accesorios

1.7.2.1. Objetivo

Comprobar que la lista de repuestos se encuentra documentada para **(EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)**.

Criterio de Aceptación

El documento **(CÓDIGO DEL DOCUMENTO) LISTA DE PARTES Y REPUESTOS DE EQUIPO** para el **(EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)** se encuentra documentada dentro del Sistema de Gestión de Calidad de **(Insertar nombre del Laboratorio Farmacéutico)**. Dicha lista de repuestos se encuentra actualizada respecto a cantidad, disponibilidad, y los repuestos se encuentran en un estado adecuado para su uso.

1.7.2.2. Resultados

Tabla 1.8. Resultados de verificación de lista de repuestos y accesorios

Equipo	Lista de Repuestos disponible	Repuestos disponibles	Cumple los criterios de aceptación
(EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)	Si () No ()	Si () No ()	Si () No ()
Observaciones			
Realizado por:			Fecha:
Verificado por:			Fecha:

1.8. DESVIACIONES

Las desviaciones, que se produzcan durante la ejecución del presente ejercicio de la Calificación de Instalación, deben ser reportadas según se indica en **(CÓDIGO DEL DOCUMENTO) MANEJO DE DESVIACIONES, ANÁLISIS DE CAUSA RAÍZ Y ACCIONES CAPA**, reportando en la siguiente tabla los códigos de cada una de las desviaciones abiertas y el nombre de la desviación. Se debe adjuntar el formulario correspondiente **(CÓDIGO**

Código: (Insertar Código de documento)	Version: (insertar versión vigente)	Página 11 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

DEL DOCUMENTO) ANÁLISIS DE CAUSA RAÍZ DETALLADO o (CÓDIGO DEL DOCUMENTO) ANÁLISIS DE CAUSA RAÍZ SIMPLE, según corresponda.

Tabla 1.9. Desviaciones encontradas durante el Ejercicio de Validación

Código de Desviación Abierta	Descripción

1.9. INFORME DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN PARA (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)

Fecha de inicio de estudio:		
Fecha Final del estudio:		
Fecha del Informe:		

1.10. RESUMEN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS PARA HORNO INCUBADOR PHOR-01

Tabla 1.10. Resumen de resultados de las pruebas de calificación de instalación aplicadas

Pruebas realizadas	Condición
Inspección general del equipo	Aprobado () Rechazado ()
Revisión de la instalación eléctrica	Aprobado () Rechazado ()
Revisión de inclusión del equipo al sistema de mantenimiento	Aprobado () Rechazado ()
Lista de repuestos accesorios	Aprobado () Rechazado ()

1.11. OBSERVACIONES

Sección	Observación

Codigo: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 12 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

1.12. CONCLUSIONES DE CALIFICACION DE INSTALACION

--

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 13 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

1.13. CERTIFICACIÓN DE APROBACIÓN DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

Esta página de aprobación certifica que todas las pruebas fueron realizadas en el equipo (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO).

Tabla 1.11. Certificado de aprobación de las Calificaciones de Instalación

Insertar logotipo del laboratorio farmacéutico	Se certifica que las pruebas de Calificación de Instalación de el (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) fueron realizadas y cumplen con las especificaciones previamente establecidas		
El resultado obtenido es:	CONFORME		NO CONFORME
Calificación Elaborada por:	Nombre:	Firma:	
	Puesto:	Firma:	
Calificación Verificada por:	Nombre:	Firma:	
	Puesto:	Fecha:	
Calificación Verificada por:	Nombre:	Firma:	
	Puesto:	Fecha:	
Calificación Verificada y Aprobado por:	Nombre:	Firma:	
	Puesto:	Fecha:	

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 14 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

2. CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN Y DESEMPEÑO PARA (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)

APROBACION DE LA SECCION 2 DE ESTE PROTOCOLO: CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN Y DESEMPEÑO		
Nombre y Puesto	Firma	Fecha
<i>(Encargado de proyecto)</i>		
<i>(Analista de Procesos, AP)</i>		
<i>(Jefe de Control de Calidad, JC)</i>		
<i>(Gerente de Calidad, GC)</i>		

2.1. INTRODUCCIÓN

2.1.1. Objetivo

El objetivo de esta Calificación de Operación (CO) es proporcionar evidencia documentada, para demostrar que el (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) cumple con las especificaciones necesarias para su adecuada operación dentro del laboratorio de control de calidad, según las Buenas Prácticas de Manufactura.

2.1.2. Alcance

El alcance de esta Calificación de Operación es la verificación de la correcta operación del equipo (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO). Este protocolo incluye la Calificación de Operación de todos los componentes relacionados con el equipo. Esta calificación se aplica únicamente a la Calificación de Operación del (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO); su recalificación se debe realizar, según lo dispuesto en el (CÓDIGO DEL DOCUMENTO) PROCEDIMIENTO GENERAL DE VALIDACIONES Y CALIFICACIONES.

2.1.3. Justificación

En conformidad con lo estipulado en el Reglamento Técnico Centroamericano sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, en el apartado de Validaciones, los equipos del laboratorio de control de calidad deben contar con su respectiva calificación.

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 15 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

La Calificación de Operación de este equipo evaluará los requerimientos de operación, según los requisitos de los procesos del área de microbiología. Esto incluye la operación de cada uno de los componentes que intervienen con la operación de este equipo, y que intervienen con la función del mismo en el proceso donde es utilizado.

2.2. DOCUMENTOS DE REFERENCIA

Tabla 2.1. Documentos de Referencia

Nº DE DOCUMENTO	TÍTULO DE DOCUMENTO
	PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES DE (INSERTAR NOMBRE DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO) DE COSTA RICA
	MANEJO DE EQUIPOS DE MEDICIÓN Y ENSAYO
	REGISTRO DE EQUIPOS
	HISTORIAL DE EQUIPOS
	PROGRAMA DE MANTENIMIENTO DE EQUIPOS
	OPERACIÓN MANTENIMIENTO Y LIMPIEZA DEL (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)
	PROCEDIMIENTO GENERAL, VALIDACIONES Y CALIFICACIONES
	MANEJO DE DESVIACIONES, ANÁLISIS DE CAUSA RAÍZ Y ACCIONES CAPA
	ANÁLISIS DE CAUSA RAÍZ DETALLADO V01
	ANÁLISIS DE CAUSA RAÍZ SIMPLE V01

2.3. ROLES Y RESPONSABILIDADES

A continuación, se enlistan los nombres y cargos de las personas que formarán parte del equipo de trabajo, así como sus respectivas responsabilidades en todo el proceso de calificación.

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 16 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

Tabla 2.2. Responsabilidades asociadas al Proceso de calificación

Área	Representante	Puesto	Responsabilidad
Insertar área de ubicación del equipo a calificar.		Encargado de proyecto	Encargado de la elaboración y ejecución del Protocolo e Informe, en conformidad con la regulación vigente y la necesidad de la empresa. Además, deberá recopilar la información respectiva, para la elaboración del informe respectivo.
		Analista de Procesos (AP)	Encargado de revisar y aprobar el Protocolo e Informe de Calificación de Operación, de manera que cumpla las necesidades de la empresa y los requerimientos regulatorios vigentes.
		Jefe de Calidad Control de Calidad (JC)	Encargado de coordinar la elaboración de las pruebas analíticas y microbiológicas necesarias para llevar a cabo esta calificación, según corresponda.
		Gerente de Calidad (GC)	Encargado de revisar y aprobar el Protocolo e Informe de Calificación de Operación, de manera que cumpla las necesidades de la empresa y los requerimientos regulatorios vigentes.
		Jefe de Aseguramiento de Calidad (JA)	Encargado de revisar y aprobar el Protocolo e Informe de Calificación de Operación, de manera que cumpla las necesidades de la empresa y los requerimientos regulatorios vigentes.

2.4. RACIONAL

Este protocolo de calificación incluye pruebas que aplican al horno de Incubación PHOR-01, ubicado en el Laboratorio de Microbiología. Se le realizan las pruebas en condiciones normales de uso.

En este protocolo no se incluyen pruebas de instalación o de funcionamiento de ningún otro equipo.

Las temperaturas seleccionadas cubren los rangos normales de trabajo para este equipo, considerando un rango de tolerancia de ± 2.5 °C.

En esta Calificación se realizará la prueba de mapeo de temperatura con el equipo configurado, en el rango de temperatura de trabajo normal (32 °C). Se colocarán 10 sensores de temperatura reprogramables en el interior del horno incubador; en cada una de las bandejas, ubicados como se describe en el apartado "Pruebas". Estos sensores recolectarán los datos de temperatura cada 10 min, durante 24 horas.

2.5. PLAN DE MUESTREO

-Exactitud de temperaturas: esta variable se mide por triplicado, midiendo durante 24 horas la temperatura de trabajo del Horno Incubador PHOR-01, para verificar el rendimiento del equipo.

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 17 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

2.6. INSTRUMENTOS DE MEDICION

Objetivo: Identificar y registrar todos los instrumentos y equipos de medición utilizados en esta calificación.

Criterio de Aceptación: Todos los instrumentos y equipos de medición utilizados en la calificación de operación han sido identificados, y se encuentran calibrados.

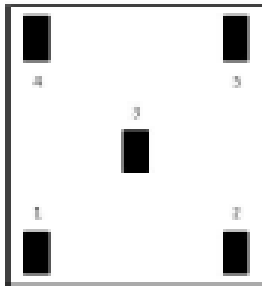
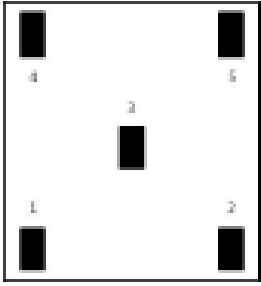
Se escribe una breve explicación del uso que se le va a dar a cada instrumento o equipo en la calificación.

Tabla 2.3. *Revisión de los requisitos de Calibración de los Monitores de temperatura*

Instrumento: Monitores de Temperatura			Calibrado Si/No	N° de Referencia	Fecha de Vencimiento de Calibración
Marca	Modelo	Serie			
Verificado por:				Fecha:	

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 18 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

2.7. PRUEBAS

Prueba:	P 1
Objetivo	Verificar que el Horno mantenga con exactitud la temperatura dentro del rango 32 ± 2.5 °C.
Procedimiento	<ol style="list-style-type: none"> 1) Verifique que el indicador del horno incubador PHOR-01 este programado en la temperatura adecuada (32 °C). 2) Programe los monitores, a través de la interface USB, usando el Software proporcionado por el proveedor de los monitores. La programación incluye los siguientes parámetros: <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de espera antes de la activación: 60 min. • Frecuencia de monitoreo: cada 10 min. • Rango de especificación: 29.5 a 34.5 °C. 3) Active los monitores. 4) Coloque en la incubadora los monitores de la siguiente manera: colóquelos en las 2 bandejas; 2 en las esquinas del frente, 1 al centro y 2 en las esquinas del fondo. Las posiciones de los 10 monitores se ilustran en el siguiente diagrama: <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin: 10px 0;"> <div style="text-align: center;">  <p>Bandeja inferior</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Bandeja superior</p> </div> </div> 5) Después de llegadas las 24 horas, detenga el monitoreo de los dispositivos. 6) Abra el software, conecte la interface, descargue e imprima los datos de cada monitor. 7) Revise los datos. <p>Nota: hacer 3 repeticiones de esta prueba.</p>
Criterio de aceptación	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de 29.5 a 34.5 °C.
Instrumentos de Prueba	Para esta prueba se utilizan sensores de temperatura, descritos en la Tabla 2.3, programados para tomar mediciones cada 10 min.
Observaciones:	

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 19 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

2.8. RESULTADOS

Tabla 2.4. Resultados Obtenidos en las pruebas de mapeo de temperatura (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)

Prueba	Operación	Resultado Esperado	Resultado Obtenido	Pasa/No Pasa	Firma y Fecha
P 1.1.	Mapeo de temperatura del Incubador a 32 °C.	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de 29.5 a 34.5 °C.	(Véanse resultados en los reportes generados por los sensores).		
P 1.2.	Mapeo de temperatura del Incubador a 32 °C.	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de 29.5 a 34.5 °C.	(Véanse resultados en los reportes generados por los sensores).		
P 1.3.	Mapeo de temperatura del Incubador a 32 °C.	Los datos obtenidos, en el periodo de 24 horas, deben estar dentro del rango de 29.5 a 34.5 °C.	(Véanse resultados en los reportes generados por los sensores).		

	Sí/No	Realizado por:	Verificado por:	Fecha:
Cumple con los criterios de aceptación				

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 20 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

Observaciones:

2.9. LISTA DE DESVIACIONES

Las desviaciones que se produzcan durante la Ejecución del presente Ejercicio de Calificación de Operación-Desempeño deben aparecer reportadas en la siguiente tabla, y ser documentadas a través del Formato de Desviación al Protocolo, según el procedimiento vigente del "Sistema de Validaciones", y ser adjuntadas al anexo I del presente protocolo.

Tabla 2.5. Lista de desviaciones

DESVIACIONES	
Desviación N°	Descripción
1	
2	

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 21 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

2.10. ANEXOS

2.10.1. Otros (si aplica):

2.11. INFORME DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN Y DESEMPEÑO (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)

Fecha de inicio de estudio:	
Fecha Final del estudio:	
Fecha del Informe:	

Tabla 2.6. Resumen de pruebas realizadas

Resumen de los resultados obtenidos en el (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)	
Pruebas realizadas	Condición
Prueba de mapeo de temperatura	Aprobado ()
	Rechazado ()

Conclusiones de (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)

Código: (Insertar Código de documento)	Versión: (insertar versión vigente)	Página 22 de 22
Nombre: (insertar nombre del documento)		

2.11 CERTIFICACIÓN DE APROBACIÓN DE LA CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN Y DESEMPEÑO

Esta página de aprobación certifica que todas las pruebas fueron realizadas en el equipo (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO)

Tabla 2.7. Certificado de aprobación de las Calificaciones de operación y desempeño

Insertar logotipo del laboratorio farmacéutico	<i>Se certifica que las pruebas de Calificación de operación y desempeño de el (EQUIPO Y CÓDIGO INTERNO) fueron realizadas y cumplen con las especificaciones previamente establecidas</i>		
El resultado obtenido es:	CONFORME		NO CONFORME
Calificación Elaborada por:	Nombre:	Firma:	
	Puesto: Encargado de Proyecto	Fecha:	
Calificación Verificada por:	Nombre:	Firma:	
	Puesto: Analista de Procesos.	Fecha:	
Calificación Verificada por:	Nombre:	Firma:	
	Puesto: Jefe de Calidad Control de Calidad (JC).	Fecha:	
Calificación Verificada y Aprobado por:	Nombre:	Firma:	
	Puesto: Gerente de Calidad/Jefe de Aseguramiento de la Calidad.	Fecha:	