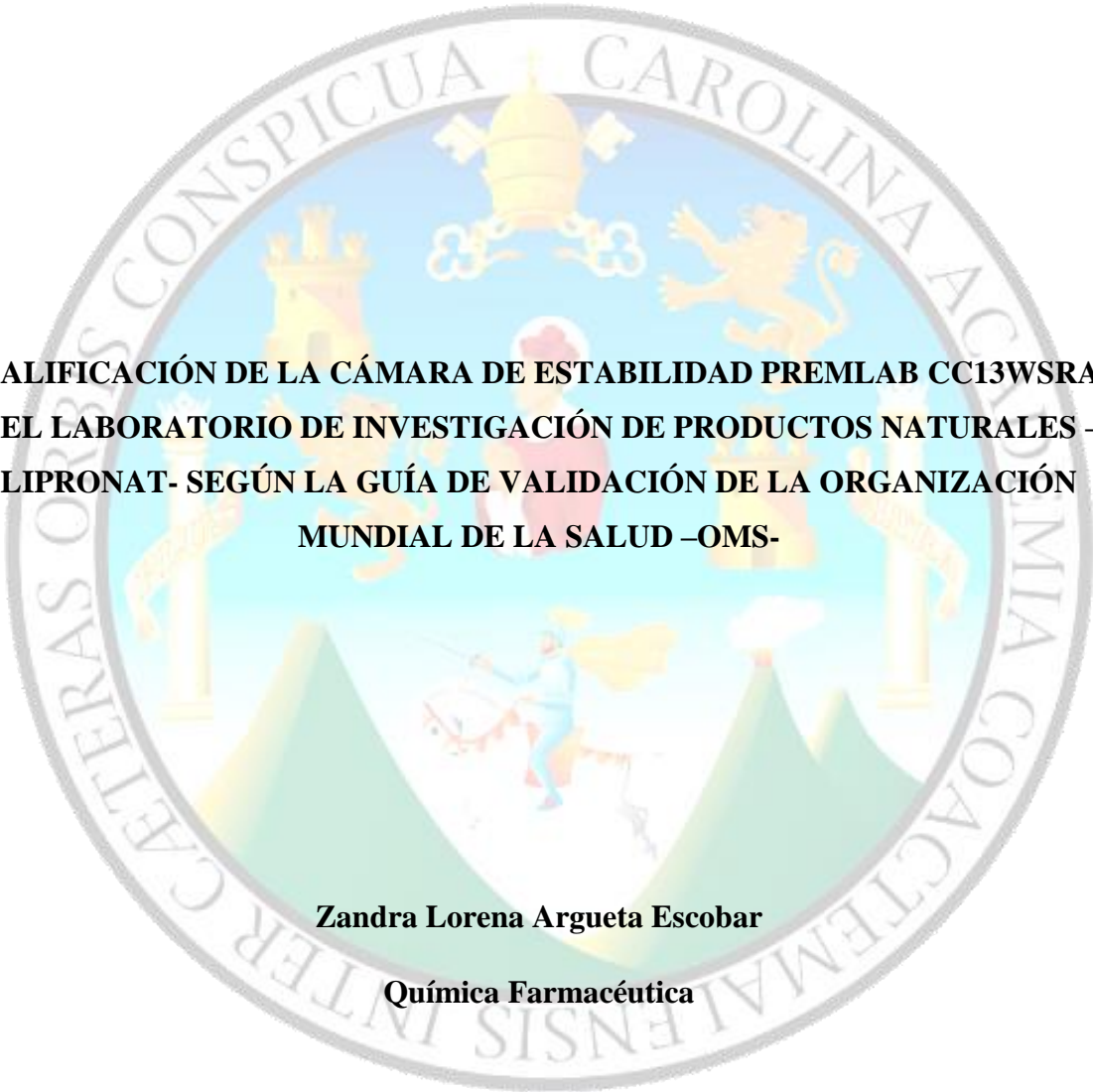


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a man in a blue and yellow outfit riding a white horse. Above the figure is a golden crown with a cross on top. To the left and right of the crown are golden lions. The background of the seal is light blue and green. The text "UNIVERSITAS CAROLINA ACADÉMICA COACTEMALENSIS" is written around the perimeter of the seal.

**CALIFICACIÓN DE LA CÁMARA DE ESTABILIDAD PREMLAB CC13WSRA
DEL LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN DE PRODUCTOS NATURALES –
LIPRONAT- SEGÚN LA GUÍA DE VALIDACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN
MUNDIAL DE LA SALUD –OMS-**

Zandra Lorena Argueta Escobar

Química Farmacéutica

Guatemala, mayo 2019

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**CALIFICACIÓN DE LA CÁMARA DE ESTABILIDAD PREMLAB CC13WSRA
DEL LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN DE PRODUCTOS NATURALES –
LIPRONAT- SEGÚN LA GUÍA DE VALIDACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN
MUNDIAL DE LA SALUD –OMS-**

Informe Final de Tesis

Presentado por:

Zandra Lorena Argueta Escobar

Para optar al título de

Química Farmacéutica

Guatemala, mayo 2019

JUNTA DIRECTIVA

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal I
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Byron Enrique Pérez Díaz	Vocal IV
Br. Pamela Carolina Ortega Jiménez	Vocal V

ACTO QUE DEDICO

- A Dios: Por haberme brindado sabiduría y perseverancia durante todo el camino, hasta el día de hoy.
- A mis padres: Por su paciencia, amor, tolerancia y sabiduría, esto no sería posible de no ser por ustedes. Son el pilar que le brinda estabilidad a mi vida. Fueron mi inspiración para alcanzar ésta meta y son mi motivación para seguir adelante. Éste logro les pertenece y se los debo a ustedes. Los amo.
- A mis hermanos: Miguel y Rene por ser parte de mi vida y mi ejemplo a seguir.
- A mis tíos: Por apoyar a mi familia en momentos difíciles. A mi tía Azucena por tratarme como una hija más, por siempre estar pendiente de mí; a mi tío Byron por siempre tomar en cuenta a mis padres, nos ha apoyado en los momentos más indicados. A mi tía Bety por el cariño que me brinda cada vez que la veo.
- A mis primos Salazar Escobar: A Andrea, Byron, Susan y Linda, por tratarme como una hermana más, me resulta difícil verlos como familia cuando me han brindado la más honesta de las amistades. Les agradezco infinitamente la atención que le dan a mis padres.
- A Jorge Morán: Por ser parte de mi vida, mi novio, mi mejor amigo y mi confidente; me llena de felicidad, serenidad y confianza. Por compartir metas conmigo, y sobre todo porque las hemos ido alcanzando. Nuestra relación es un logro que le agradezco a Dios, además de aquel 24 de abril. Lo amo.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por la familia tan maravillosa que me ha brindado, porque ha permitido que mis padres estén presente en esté día.

A mis padres les agradezco los valores y principios que formaron en mí, el apoyo incondicional durante cada etapa de mi vida y los sacrificios que hicieron para que yo alcanzara ésta meta. Gracias por creer en mí a lo largo de toda la carrera, no me alcanzan las palabras para poder expresar mi gratitud y admiración hacia ustedes. A mis hermanos gracias por ser parte de mi vida.

A la familia Salazar Escobar por ser mi segunda familia, por abrimos las puertas de su casa y de su corazón.

A mi novio por apoyarme incondicionalmente, sobre todo en ésta etapa de la carrera. Gracias por ser el responsable de mis sonrisas y carcajadas, por motivarme diariamente y por creer en mí.

A mis amigos, María de los Ángeles Gúzman, Melissa Ordoñez, Lineth Chanchavac, Claudia Barrios, Nandy Nufio, Gustavo Luarca, Luis Alberto López, Oscar Monroy, Luis Alberto Guerra, Mynor Arévalo, Randy Ruano. Se incorporaron a mi vida en el momento indicado, y les agradezco que sigan siendo parte de ella. Con alguno de ustedes lloré, y con todos reí. Los quiero.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia por ser mi casa de estudio.

Al Laboratorio de Investigación de Productos Naturales –LIPRONAT- por abrimme las puertas para la ejecución de mi trabajo de graduación.

A mi asesora Licda. Aylin Santizo y a mi revisora Licda. Nereida Marroquín por compartir sus conocimientos para la elaboración de mi informe final, gracias por el tiempo que me brindaron.

ÍNDICE

1.	RESUMEN	1
2.	INTRODUCCIÓN.....	3
3.	MARCO TEÓRICO	4
3.1	Calificación de equipos:.....	4
3.2	Etapas de calificación de equipos	4
3.3	Diferencia entre Calificación de operación y de Funcionamiento.....	6
3.4	Organización y planificación para la calificación de equipos.	6
3.5	Protocolos	7
3.6	Validación de Procesos.....	8
3.7	Relación entre calificación y validación	8
3.8	Reportes de calificación.....	8
3.9	Estudios de estabilidad.....	9
3.10	Cámaras de estabilidad.....	10
4.	JUSTIFICACIÓN.....	14
5.	OBJETIVOS.....	15
5.1	Generales	15
5.2	Específicos	15
6.	HIPOTESIS	16
7.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	17
7.1	Universo.....	17
7.2	Muestra	17
7.3	Población	17
7.4	Recursos.....	17
7.5	Metodología.....	18
7.6	Modelo estadístico	20
8.	RESULTADOS	23
9.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	32
10.	CONCLUSIONES.....	38
11.	RECOMENDACIONES	40
12.	REFERENCIAS	41
13.	ANEXOS.....	44

1. RESUMEN

La presente investigación se realizó con la finalidad de evaluar el comportamiento de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA ubicada en el Laboratorio de Investigación de Productos Naturales –LIPRONAT- bajo condiciones operacionales mínimas (25°C y 25%HR) y máximas (50°C y 90%HR) y condiciones funcionales (40°C y 75%HR) mediante la calificación de instalación, operación y funcionamiento, basándose en los lineamientos de la guía de validación de la Organización Mundial de la Salud –OMS- para conocer las variaciones de temperatura y humedad en diferentes puntos del equipo, proporcionar validez a los estudios realizados y garantizar la veracidad de los resultados obtenidos.

El termohigrómetro tipo dattagger utilizado presenta una incertidumbre de +/- 1°C y +/- 3%RH, por lo que inicialmente se establecieron estos valores como la tolerancia permitida para el estudio; sin embargo a lo largo del mismo, los resultados evidenciaron que la mayoría de los puntos no mantenía esta tolerancia, razón por la que se amplió a un rango de +/- 2°C y +/- 5% HR para el resto del estudio. Los valores propuestos son establecidos por el RTCA 11.01.04:10 de estudios de estabilidad.

Para la calificación de operación se determinó el tiempo que tarda cada punto seleccionado en alcanzar las condiciones programadas tras haber encendido la cámara de estabilidad, pues el manual del usuario establece que deben ser menos de 120 minutos (dos horas), concluyendo que todos los puntos cumplen con este criterio. Durante la calificación de los peores casos, los puntos que alcanzaron las condiciones programadas (bajo la tolerancia definida por e RTCA 11.01.04:10 de +/- 2°C y +/- 5% HR) lo hicieron en un tiempo menor al descrito por la ICH Q1A, por lo que se concluyó que la variación de las condiciones programadas tras la apertura de la puerta y los cortes eléctricos no son significativas para alterar los resultados de todo estudio de estabilidad llevado a cabo dentro de la cámara en estos puntos. Ninguno de los puntos mantuvo la tolerancia definida inicialmente (+/- 1°C +/- 3%RH). Posteriormente se calificó la cámara en condiciones mínimas (25°C y 25%RH) y máximas (50°C y 90%RH) concluyendo que puntos 2,3,4,5,6 y 7 (ver figura 1) alcanzaron la temperatura mínima, y los puntos 2,3 y 5 alcanzaron la humedad máxima programada. Para ambas condiciones los puntos mantuvieron la tolerancia aceptada por el

RTCA11.01.04:10. Los puntos 5 y 7 alcanzaron las condiciones mínimas de temperatura y los puntos 2,3 y alcanzaron las condiciones máximas de humedad bajo la tolerancia definida inicialmente.

Posteriormente se calificó la cámara en condiciones de funcionamiento (40°C y 75%HR). Por medio del análisis estadístico se determinó que ninguno de los puntos es capaz de alcanzar o mantener la tolerancia definida inicialmente (+/- 1°C +/- 3%HR), sin embargo bajo la tolerancia definida por el RTCA 11.01.04:10 de +/- 2°C y +/- 5% HR, los puntos 2,3,6,7,9 alcanzaron y mantuvieron las condiciones programadas, haciéndolos aptos para el estudio de estabilidad acelerada en productos líquidos, sólidos y semisólidos. El punto cuatro únicamente cumplió con el rango de temperatura, por lo que es apto para realizar estudios de estabilidad en productos líquidos y semisólidos; ya que la humedad no es un factor que afecte el estudio de estas formas farmacéuticas. Los puntos 1 y 5 no cumplieron con las condiciones de temperatura y humedad programadas, y el punto 8 no cumplió con las condiciones de humedad; razón por la que no son aptos para realizar estudios de estabilidad en ninguna forma farmacéutica.

Se logró calificar la cámara de estabilidad concluyendo que no cumple con la tolerancia definida por el fabricante +/- 1°C y +/- 3% HR; sin embargo, de acuerdo al análisis estadístico ejecutado y según la reglamentación guatemalteca vigente, el equipo es apto para llevar a cabo estudios de estabilidad bajo la tolerancia +/- 2°C y +/- 5% HR.

2. INTRODUCCIÓN

La calificación de equipos se define como toda evidencia documentada que certifica que un equipo funciona correcta y adecuadamente estableciendo pruebas que aportan un alto grado de seguridad de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificados.

Una cámara de estabilidad permite realizar estudios que determinan el comportamiento de toda forma farmacéutica a largo plazo por medio de la regulación de dos variables, temperatura y humedad. Dichos estudios son conocidos como estudios de estabilidad.

La Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala cuenta con dos cámaras de estabilidad, una en el Laboratorio de Investigación de Productos Naturales –LIPRONAT- y otra en el Laboratorio de Producción de Medicamentos –LAPROMED-; ninguna está calificadas actualmente, por ende, se desconoce el comportamiento de la temperatura y humedad dentro de las mismas. Determinar dicho comportamiento crítico para garantizar la veracidad de los resultados de los estudios ejecutados dentro de los equipos.

En el presente estudio se calificó la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA ubicada en –LIPRONAT- evidenciando que el equipo es apto para llevar a cabo estudios de estabilidad acelerada, de acuerdo al RTCA 11.01.04:10, a pesar de no cumplir con las tolerancias descritas por el fabricante; logrando establecer la ubicación en donde el equipo alcanzará las condiciones programadas y mantendrá la tolerancia definida por la normativa vigente en Guatemala, por ende, la importancia de conocer los puntos adecuados para llevar a cabo un estudio de estabilidad acelerada es crítica para garantizar el éxito y veracidad del dicho estudio.

La calificación de la cámara de estabilidad beneficia a todo aquel que desee realizar estudios de estabilidad acelerada a cualquier producto o formulación farmacéutica dentro de la cámara PREMLAB CC13WSRA garantizando la validez metodológica de los estudios.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Calificación de equipos:

Es toda aquella evidencia documentada que certifica que un equipo funciona correcta y adecuadamente. Consiste en realizar pruebas o ensayos a un equipo fundamental en un proceso de fabricación, y finalmente comparar los resultados contra especificaciones o normas de calidad internacional o nacional y de esta manera garantizar la calidad de un producto o la veracidad de un resultado. (Tavico, 2013).

3.2 Etapas de calificación de equipos

3.2.1 Calificación de diseño (CD):

En esta etapa de la calificación se deben considerar los requerimientos del usuario al decidir el diseño específico de un equipo. Posteriormente se debe seleccionar un proveedor adecuado para el equipo correspondiente; en otras palabras, esta etapa de la calificación se realiza previo a la instalación del equipo (Laboratorio Nacional de Salud, 2006).

3.2.2 Calificación de instalación (CI):

Tiene como propósito asegurar que el equipo se encuentra instalado correctamente con las especificaciones de compra, fabricante y de la literatura de referencia. En este se documenta toda la información que demuestre que el equipo cumple con las especificaciones. Esta sirve como auditoría previa a la calificación de operación del equipo (Mesa, 2012).

Como criterio de aceptación se debe incluir:

- Todos los documentos de ingeniería, diseño e instructivos de instalación se encuentran físicamente disponibles en lugares específicos y corresponden al equipo instalado en planta.
- Al concluir la inspección física de cada uno de los componentes mayores, estos se encuentran instalados de forma correcta y de acuerdo a las especificaciones del proveedor.

- Existen listados de repuestos y lubricantes para el equipo y estos son acordes a los requerimientos.
- El servicio eléctrico corresponde con los requerimientos de amperajes, voltaje, fases, Hertz, conexión a tierra y fuente de poder, así como amperaje del interruptor, identificación de tablero de alimentación de acuerdo a lo establecido por el fabricante y diseñador.

El protocolo debe incluir el nombre, la descripción, los números de modelo e identificación, la ubicación, los requisitos de servicios básicos, las conexiones y toda medida de seguridad del sistema/equipo que sea preciso documentar. Se debe verificar que el producto cumpla con las especificaciones de compra y que tenga fácil acceso a todos los planos manuales, lista de repuestos, dirección del vendedor y número de teléfono de contacto, y cualquier documentación pertinente. (OMS, 1998).

3.2.3 Calificación de operación (CO):

Es la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos operan de acuerdo con los límites de operación especificados por el fabricante. Se realiza en pruebas reales y no únicamente por las especificaciones del fabricante (Cervantes, Cruz, Burgos, Robles, Sandoval, 2009).

Este documento contiene la descripción de toda la información requerida para demostrar todo sobre los componentes del equipo a calificar funcionan según lo especificado. Este tipo de calificación debe de contener una lista Procedimientos Estándares de Operación -PEOS-, mantenimiento y calibración; así como información sobre la capacitación a operarios e instrucciones de todas las pruebas estáticas o dinámicas para comprobar que el equipo opera según lo previsto bajo situaciones normales, y cuando sea necesario, en las peores situaciones posibles. Es importante definir las especificaciones y los criterios de aceptación para todas las operaciones según el manual del fabricante (OMS, 1998).

La documentación de este tiene como objetivo verificar que el equipo se desempeña según lo planeado en todos los intervalos de operación previstos. (OMS, 2006).

3.2.4 Calificación de funcionamiento (CF):

Es toda evidencia documentada que describe el procedimiento necesario para demostrar que un equipo puede funcionar uniformemente y cumplir las especificaciones exigidas bajo operación ordinaria. Este tipo de calificación debe describir los procedimientos previos requeridos, así como los criterios de aceptación de cada una de las pruebas. (OMS, 1998).

Se debe documentar que el equipo opera consistentemente y da reproducibilidad dentro de los parámetros definidos durante periodos prolongados (OMS, 2006).

3.3 Diferencia entre Calificación de operación y de Funcionamiento

La calificación de operación demuestra que el equipo funciona según lo previsto, además, somete a prueba las variables del mismo bajo condiciones normales y condiciones extremas. (Morales, 2013).

Durante la etapa de calificación de desempeño se verifica por medio del control de parámetros, el funcionamiento del equipo a lo largo del tiempo; así como, su efectividad y reproducibilidad bajo condiciones normales. Demuestra también que el equipo es capaz de operar satisfactoriamente en el rango de los parámetros operacionales requeridos (Morales, 2013).

3.4 Organización y planificación para la calificación de equipos.

3.4.1 Toda calificación debe ser planificarse, tomando en cuenta el ciclo de vida del equipo y proceso.

3.4.2 Las actividades de calificación sólo deben ser realizadas por personal debidamente capacitado que siga los procedimientos aprobados.

3.4.3 El personal de calificación debe informar cómo se define en el sistema de calidad farmacéutica, aunque esto no necesariamente puede ser una gestión de calidad o una función de garantía de calidad. Sin embargo, debe haber una supervisión adecuada de la calidad durante todo el ciclo de vida de la calificación.

3.4.4 Los elementos clave del programa de calificación deben estar claramente definidos y documentados en un plan maestro de validación (PMV) o documento equivalente.

3.4.5 El PMV o documento equivalente debe definir la calificación e incluir o referenciar la siguiente información:

- Objetivos de la calificación.
- Estructura organizacional, incluyendo roles y responsabilidades de calificación.
- Resumen de las instalaciones, equipos, sistemas, procesos en el sitio y el estado de calificación.
- Control de cambios y gestión de desviaciones para calificación.
- Criterios de aceptación.
- Estrategia de calificación.

3.4.6 Para proyectos grandes y complejos, la planificación adquiere mayor importancia y los planes de calificación separados pueden mejorar la claridad.

3.4.7 Deben incorporarse controles apropiados en los trabajos de calificación y para garantizar la integridad de todos los datos obtenidos (Comisión Europea, 2015).

3.5 Protocolos

Se define protocolo como todo conjunto de instrucciones escritas. A diferencia de lo PEO'S, que son instrucciones escritas de un procedimiento, un protocolo contiene la descripción de los detalles de un estudio integral planificado para investigar el funcionamiento uniforme de nuevos equipos en este caso. Para obtener conclusiones, todo protocolo debe contener los siguientes criterios:

- Antecedentes importantes.
- Explicación del funcionamiento lógico.
- Objetivo del estudio.
- Descripción completa de los procedimientos a seguir.
- Parámetros a medir.
- Descripción de cómo se interpretan los resultados (OMS, 1998).

Según la OMS sobre los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura –BPM’s- los protocolos de validación de equipos (Calificación) deben conformarse por la calificación de instalación (CI) calificación de operación (CO) y calificación de Funcionamiento (CF). (Girón, Estrada, 2013).

3.6 Validación de Procesos.

Se define como validación a toda acción de probar y documentar que cualquier proceso, procedimiento o método conduce de manera efectiva y consistente a los resultados esperados.

En la industria farmacéutica la validación efectiva de un proceso contribuye significativamente a asegurar la calidad del fármaco. El principio básico del aseguramiento de la calidad es que se debe producir un medicamento adecuado para su uso previsto. Este principio incorpora el entendimiento de que existen las siguientes condiciones:

- 3.6.1 La calidad, la seguridad y la eficacia están diseñadas o incorporadas en el producto.
- 3.6.2 La calidad no puede estar suficientemente asegurada por la inspección o las pruebas de los productos en proceso y acabados. (FDA, 2011).

3.7 Relación entre calificación y validación

La validación y la calificación son esencialmente componentes del mismo concepto. El término calificación se utiliza normalmente para equipos, servicios y sistemas, y validación para procesos. En este sentido, la calificación es parte de la validación. (OMS, 2006).

3.8 Reportes de calificación

Deben existir informes escritos de toda calificación. Los reportes deben reflejar los protocolos seguidos e incluir al menos el título y objetivo del estudio, referencia al protocolo, detalles del material, equipos, programas y ciclos usados, procedimientos y métodos de prueba. Los resultados deben ser evaluados, analizados y comparados contra los criterios de aceptación predeterminados, cumplir los criterios de aceptación e incluir desviaciones; si estas desviaciones son aceptadas, esto debe ser justificado.

3.9 Estudios de estabilidad

La estabilidad se puede definir como la capacidad que tiene todo producto, sea principio activo o excipiente, de permanecer a lo largo del tiempo con sus propiedades originales dentro de los parámetros de calidad establecidos. Un estudio de estabilidad es toda prueba efectuada a determinado producto con el objetivo de obtener información sobre las condiciones en las que este debe ser almacenado y el tiempo de vida útil de dicho producto (Lemus, 2006).

En la estabilidad de los productos farmacéuticos influyen tanto los componentes activos como los inactivos de la fórmula, los que pueden sufrir diversas alteraciones que se traducen en pérdida notable de la actividad o aumento de la toxicidad. El tiempo y otros factores como temperatura, luz, humedad, pH, factores químicos y microbiológicos entre otros, influyen directamente en la estabilidad (Genaro, 2000).

Se puede definir un estudio de estabilidad, como aquel que tenga como fin aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, principio activo o excipiente. Este tipo de estudio emplea condiciones extremas de almacenamiento y tiene como objetivo determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir la vida útil de un medicamento, principio activo o excipiente en condiciones normales. Para llevar a cabo este tipo de estudios se deben incluir como variables la temperatura, humedad y exposición a la luz intensa. (Us, 2013).

3.9.1 Normativa vigente en Guatemala

Los estudios de estabilidad en Guatemala se rigen por el RTCA 11.01.04:10 “Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano que tiene como objetivo establecer las directrices para efectuar los estudios de estabilidad de los medicamentos con la finalidad de determinar la vida útil, la cual es un requisito exigido en el proceso de registro sanitario, renovación modificaciones posteriores. (RTCA 11.01.04:10).

Según el RTCA 11.01.04:10 Guatemala se clasifica en una Zona climática IV, que se considera Cálida/ Húmeda; por lo que las condiciones de almacenamiento de un producto corresponden a una temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa de $65\% \pm 5\%$.

Para realizar un estudio de estabilidad acelerada se deben tomar tres lotes piloto o tres lotes de producción o una combinación de ambos. Para realizar dicho estudio se debe cumplir con las condiciones encontradas en la Tabla No. 1.

3.10 Cámaras de estabilidad

Una cámara de estabilidad es aquella que permite realizar estudios de estabilidad acelerada mediante la regulación de la temperatura y humedad dentro de la misma, buscando que ambas variables sean uniformes en cada punto de la cámara.

3.10.1 Cámara de estabilidad en LIPRONAT

El LIPRONAT cuenta con una cámara de estabilidad marca PREMLAB modelo CC13WSRA que ofrece la regulación de temperatura y humedad dentro de la misma. El objetivo de la cámara de estabilidad es comprobar la calidad de los productos estudiados, al someterlos a condiciones ambientales extremas controladas (PREMLAB, s.f).

La cámara de estabilidad cuenta con un sistema de recirculación de aire para mantener la temperatura y humedad. La temperatura se genera mediante una resistencia que se encuentra en el camino de la corriente de recirculación de aire. La humedad relativa es generada por un sistema que inyecta agua en forma de rocío a una presión de 20 a 40 psi mediante un atomizador. El objetivo de este sistema es humedecer el aire que circula dentro de la cámara, aumentando el porcentaje de humedad relativa (PREMLAB, s.f)

La cámara también cuenta con un sistema de refrigeración que se encarga de condensar el exceso de temperatura y humedad.

Tabla No. 1 Condiciones para realizar un estudio de estabilidad acelerada en productos que no requieren refrigeración ni congelación.

TIEMPO	6 meses (180 días)	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	40°C ± 2°C con 75% ± 5% de humedad relativa para sólidos.	Inicial: 90 días 180 días
FRECUENCIA DE ANALISIS	40°C ± 2°C para líquidos y semisólidos.	Inicial: 90 días 180 días

Fuente: RTCA 11.01.04:10 Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano.

Tabla No. 2 Especificaciones de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA

TEMPERATURA	
Rango	25°C-50°C
Variación de datos	±0.5°C
Resistencia	1500 Watts
Tiempo requerido para la estabilización de la temperatura a partir de haber encendido la cámara	2 horas
HUMEDAD RELATIVA	
Rango	25%-90%
Variación de datos	±2%

Tiempo requerido para la estabilización de la temperatura a partir de haber encendido la cámara	2 horas
Voltaje	120 V
Corriente	25 ^a
Línea de tierra Física	-----

(PREMLAB, s.f).

Según el manual del usuario, la cámara de estabilidad debe cumplir con los siguientes requisitos para su ubicación:

- La cámara debe tener espacio suficiente para abrir y cerrar la puerta, y permitir el acceso de su interior.
- La zona de instalación debe contar con suficiente alimentación de energía eléctrica.
- No debe estar en contacto directo con la luz solar.
- No debe ubicarse cerca de cualquier tipo de horno.
- Debe contar con suministro de agua desmineralizada.
- El drenaje o drenaje continuo debe estar situado en un nivel inferior al drenaje de la cámara. La cámara cuenta con un drenaje dirigido por mangueras, las cuales deberán de ser conducidas al drenaje propio del lugar donde se instalará la cámara (PREMLAB, s.f).
- Para garantizar el correcto funcionamiento de la cámara se deben tomar en cuenta las siguientes recomendaciones:
- Luego de instalar la cámara, esperar un margen mínimo de 12 horas para poder encenderla.
- Trabajar únicamente con agua desmineralizada.
- Por seguridad de la cámara no debe exceder de 60°C de temperatura.
- Si la cámara se utiliza a temperaturas mayores de 40°C, el sistema de refrigeración deberá permanecer apagado para no dañar el compresor.

- Desconectar la cámara durante su mantenimiento.
- No utilizar ni almacenar materiales inflamables, combustibles o explosivos dentro de la cámara.
- Este equipo ha sido diseñado para ser utilizado en el laboratorio, por lo que no debe utilizarse en áreas nocivas al medio ambiente.
- No derramar líquidos y cualquier solución en el interior de la cámara.
- Por seguridad del operario, tomar en cuenta que la cámara posee áreas de calentamiento (PREMLAB, s.f).

4. JUSTIFICACIÓN

La Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia cuenta con solo una cámara de estabilidad que pertenece al LIPRONAT. Dado que la cámara de estabilidad no se encuentra calificada, es difícil asegurar que los productos o materias primas permanecieron a la temperatura y humedad requerida a lo largo del estudio.

La calificación de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA permite determinar el comportamiento de la misma bajo diferentes condiciones. Se debe conocer si ésta presenta variaciones en la temperatura y humedad en diferentes puntos de la cámara; así mismo, se debe establecer si es capaz de alcanzar las condiciones de temperatura y humedad seleccionadas por el investigador para no comprometer la integridad de la materia prima o producto a investigar, proporcionar validez a los estudios realizados y garantizar la veracidad de los resultados obtenidos.

La guía de la Organización Mundial de la Salud -OMS- sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF), proporciona las directrices para elaborar el protocolo de instalación, operación y funcionamiento de la cámara de estabilidad. En Guatemala el Reglamento Técnico Centroamericano (-RTCA- 11.01.04:10 Productos farmacéuticos, estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano) proporciona las condiciones de temperatura y humedad relativa a las que se programará el equipo durante la calificación de operación y funcionamiento.

Otros estudios que derivan del presente son todos aquellos cuyo objetivo sea determinar la estabilidad acelerada de materias primas, excipientes o productos terminados; beneficiando así a cualquier estudiante de pregrado, posgrado, doctorado o investigadores independientes pertenecientes a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia u otras Facultades de la Universidad de San Carlos de Guatemala interesados en esta temática

5. OBJETIVOS

5.1 Generales

- 5.1.1 Calificar la Cámara de Estabilidad PREMLAB CC13WSRA del Laboratorio de Investigación de Productos Naturales –LIPRONAT- según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud -OMS

5.2 Específicos

- 5.2.1 Proponer y aplicar un protocolo para la calificación de instalación, operación y funcionamiento de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA de LIPRONAT.
- 5.2.2 Calificar la instalación de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA según las especificaciones del fabricante.
- 5.2.3 Establecer el comportamiento de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA de LIPRONAT bajo diferentes condiciones para calificar la operación y funcionamiento de la misma.
- 5.2.4 Determinar si la temperatura y humedad presenta variaciones en los diferentes puntos de la cámara estabilidad PREMLAB CC13WSRA.

6. HIPOTESIS

El presente estudio no lleva hipótesis de investigación.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Universo

Todas las cámaras de estabilidad PREMLAB CC13WSRA.

7.2 Muestra

Cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA del Laboratorio de Investigación de Productos Naturales –LIPRONAT

7.3 Población

Debido a que la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia sólo cuenta con una cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA, tanto el universo como la muestra corresponden a la totalidad de la población.

7.4 Recursos

7.4.1 Humanos:

- Investigadora: Br. Zandra Argueta
- Asesora: M.A. Aylin Santizo Juárez
- Revisora: MSc. Nereida Marroquín
- Jefe de LIPRONAT: Dra. Sully Cruz
- Auxiliares de LIPRONAT

7.4.2 Materiales:

- Formatos de protocolo de calificación de equipo para instalación, operación y funcionamiento.
- Data-Logger calibrado cuyo rango mínimo de temperatura y humedad sea de 25°C a 50°C y de 25% a 90% respectivamente.
- Manual del usuario de la cámara de estabilidad para pruebas de estabilidad.

7.4.3 Institucionales

- Laboratorio de Investigación de Productos Naturales –LIPRONAT-
- Centro de Documentación /Biblioteca –CEDOBF

- Universidad de San Carlos de Guatemala
- Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

7.5 Metodología

- 7.5.1 Se recopiló información sobre los estudios de estabilidad acelerada, así como la calificación de equipos y sus respectivos protocolos, mediante investigación bibliográfica.
- 7.5.2 Se estableció la diferencia entre calificación de operación y calificación de funcionamiento.
- 7.5.3 Se revisó el manual del usuario para conocer el funcionamiento, modo de uso, precauciones y especificaciones de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA.
- 7.5.4 Se revisó la normativa actual en Guatemala sobre la estabilidad acelerada de productos, descrita en el RTCA 11.01.04:10.
- 7.5.5 Se investigaron otros estudios sobre calificación de equipo y elaboración de protocolo.
- 7.5.6 Se elaboró el formato de protocolo de calificación de instalación, operación y funcionamiento basándose en las especificaciones proporcionadas por el fabricante en el manual del usuario y en la guía de la OMS sobre los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM's).
- 7.5.7 Se calificó la instalación de la cámara de estabilidad, por medio del formato de protocolo previamente elaborado (ver Anexo 1).
 - Se verificó que la ubicación y requerimientos de instalación correspondieran a las especificaciones proporcionadas por el fabricante.
 - Se verificó que los componentes de la cámara de estabilidad se encontraran completos y en buen estado.
 - Se verificó que la cámara de estabilidad contara con los Procedimientos Estándares de Operación -PEO's- de uso, limpieza y mantenimiento; así mismo se verificó que correspondieran a las especificaciones proporcionadas por el fabricante (Vela, 2005).

7.5.8 Se utilizó un termo-higrómetro tipo “Data-logger” calibrado (Anexo 5), para establecer la desviación existente en la temperatura y humedad programada y registrada en diferentes puntos de la cámara (Figura No. 1).

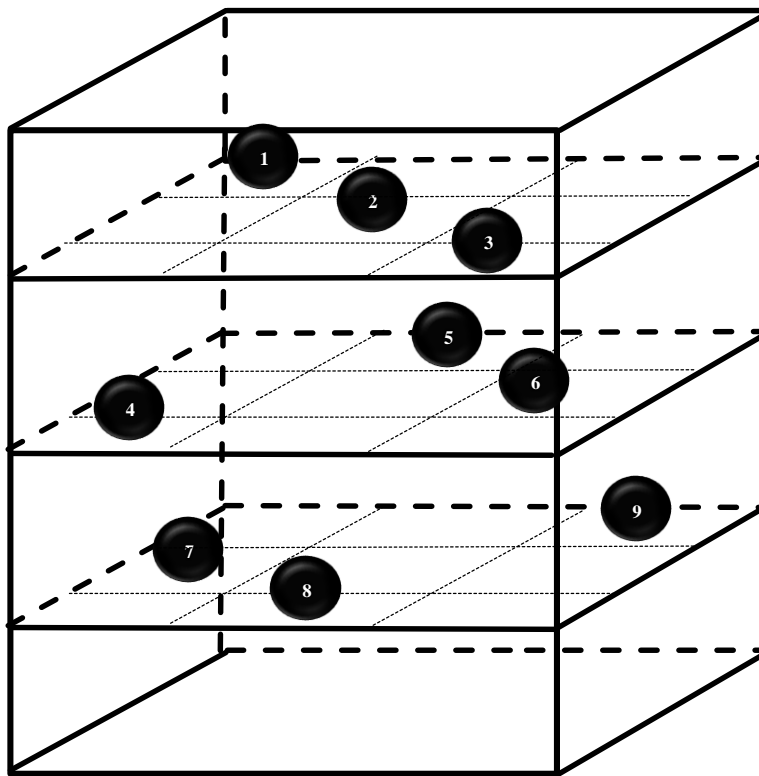
7.5.9 Se calificó la operación de la cámara de estabilidad, sometiéndola a condiciones extremas, sin poner en riesgo la integridad de la misma; mediante el formato de protocolo previamente elaborado (Ver Anexo 2). Para dicho procedimiento se tomaron en cuenta los puntos de control ilustrados en la Figura No. 1

- Se determinó la temperatura y humedad inicial en el equipo apagado.
- Se determinó si la cámara de estabilidad alcanzaba la temperatura y humedad establecida por el operario en un periodo de 120 minutos, tal como lo especifica el manual del usuario. Ambas variables se programaron a 40°C y 75%, condiciones establecidas por el RTCA 11.01.04:10.
- Se determinó el tiempo requerido para que la cámara regresara a la temperatura y humedad establecida luego de haber sido apagada y encendida durante un minuto, simulando un corte de electricidad, a 40°C y 75%, condiciones establecidas por el RTCA 11.01.04:10.
- Se determinó el tiempo requerido para que la cámara regresara a la temperatura y humedad establecida luego de abrir la puerta durante 1 minuto
- Se determinó si la variación de temperatura correspondía a $\pm 1^{\circ}\text{C}$ cuando la cámara se programó en condiciones mínimas (25°C) y máximas (50°C); en estas últimas condiciones se apagó el sistema de refrigeración; se tomó en cuenta que la legislación vigente en Guatemala establece que la tolerancia máxima en estudios de estabilidad es de $\pm 2^{\circ}\text{C}$.
- Se determinó si la variación de humedad correspondía a $\pm 3\%$ cuando la cámara se programó en condiciones mínimas (25%) y máximas (90%), se tomó en cuenta que la legislación vigente en Guatemala establece que la tolerancia máxima en estudios de estabilidad es de $\pm 5\%$

7.5.10 Se calificó el funcionamiento de la cámara de estabilidad mediante el protocolo previamente elaborado (Anexo 3). Para dicho procedimiento se tomaron en cuenta los puntos de control ilustrados en la Figura No. 1

- Se determinó si la variación de temperatura correspondía a $\pm 1^\circ$ cuando se programó la cámara en condiciones de funcionamiento, a 40°C , pues las condiciones especificadas en el RTCA 11.01.04:10 son $40^\circ \pm 2^\circ\text{C}$. (Tabla No. 1)
- Se determinó si la variación de humedad correspondía a $\pm 3\%$, cuando se programó la cámara en condiciones de funcionamiento, a 75% , pues las condiciones especificadas en el RTCA 11.01.04:10 son $75\% \pm 5\%$.

Figura No. 1. Puntos de control de la cámara de estabilidad.



Fuente: Obtenido de LIPRONAT

7.6 Modelo estadístico

La cámara de estabilidad PREMLAB CC 13WSRA posee un rango de temperatura de 25°C - 50°C con una variación de datos de 0.5°C y un rango de humedad de 25% a 90% con una tolerancia de 2% RH. Debido a que el termohigrómetro utilizado, tipo datalogger,

posee una incertidumbre correspondiente a $\pm 1^\circ\text{C}$ y $\pm 3\% \text{RH}$ se planteó este valor como la tolerancia permitida para el estudio. Se tomó en cuenta que el RTCA 11.01.04:10 establece que todo estudio de estabilidad para zona climática tipo IV es válido dentro de las condiciones correspondientes a $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ con $75\% \pm 5\%$ para sólidos y $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ para líquidos y semisólidos.

7.6.1 Para determinar la temperatura y humedad en condiciones iniciales, con la cámara se encontraba apagada, se programó el termohigrómetro para que se registraran ambas variables durante 22 horas cada cinco segundos.

7.6.2 Para llevar a cabo la calificación de operación, se realizaron 10 mediciones para determinar:

- Si la cámara tardaba dos horas en alcanzar la temperatura y humedad programada.
- Simulación de un corte eléctrico mediante la desconexión de la cámara.
- Apertura de la cámara durante un minuto.

7.6.3 Para determinar la homogeneidad de la temperatura y humedad en la cámara, se programó en condiciones operacionales mínimas a 25°C y 25% ; y máximas a 50°C y 90% . Así mismo, se programó en condiciones funcionales a 40°C y 75% . Los datos se registraron cada cinco segundos durante 22 horas.

7.6.4 Para interpretar qué tan dispersos se encontraban los datos con respecto a la media, se calculó desviación estándar (σ) Mientras mayor fuera la desviación estándar, mayor será la dispersión de los datos (Sáez, 2016).

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{N}} = \sqrt{\frac{(X_1 - \bar{X})^2 + (X_2 - \bar{X})^2 + \dots + (X_n - \bar{X})^2}{N}}$$

- N = Tamaño de la muestra
- X = Variable
- \bar{X} = Media aritmética (Mintab, 2016).

7.6.5 La Incertidumbre (σ_m) se determinó para obtener un parámetro asociado con el resultado de una medición, que caracterizó la dispersión de los valores que se pudieron atribuir razonablemente al mensurando (Sáez, 2016).

$$\sigma_m = \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$$

- σ = Desviación estándar
- N = Tamaño de la muestra (Mintab, 2016).

7.6.6 Finalmente se determinó el coeficiente de variación (CV) como medida de dispersión para describir la cantidad de variabilidad en relación con la media. Puesto que el coeficiente de variación no se basa en unidades, se utilizó en lugar de la desviación estándar para comparar la dispersión de los conjuntos de datos que tienen diferentes unidades o diferentes medias, es decir que permitió comparar la variabilidad de datos entre la temperatura y humedad (Sáez, 2016).

$$CV = \frac{\sigma}{\bar{X}}$$

- Σ = Desviación estándar
- \bar{X} = Media aritmética (Mintab, 2016).

8. RESULTADOS

8.1 Calificación de instalación

Tabla No. 3 Comprobación de ubicación del equipo según el manual del usuario

En la Tabla No. 3 se describen los requerimientos básicos de la ubicación de la cámara. Inicialmente se encontraba en contacto directo con la luz solar, razón por la que las ventanas se cubrieron con papel craft. En equipo cuenta con un filtro que desmineraliza el agua, en el cual el flujo de las mangueras estaba conectado al revés. De los siete requerimientos establecidos por el fabricante, dos no cumplieron; sin embargo se corrigieron para aprobar la calificación de instalación con 100% de cumplimiento. En el Anexo 1 “Protocolo de calificación de instalación” se adjuntó evidencia de la verificación de ubicación.

ESPECIFICACIÓN	SI	NO	OBSERVACIONES
La cámara se encuentra situada de tal forma que tenga el suficiente espacio para abrir y cerrar la puerta y permite el libre acceso a su interior	X		
Cuenta con suficiente alimentación de energía eléctrica	X		
Se encuentra lejos de hornos o fuentes de calor	X		
Se encuentra en contacto directo con la luz solar	X		Las ventanas se cubrieron con papel craft
Cuenta con suministro de agua desmineralizada.	X		Se corrigió el flujo del agua
Cuenta con un recipiente de drenaje continuo, situado en el nivel inferior. Cuenta con un drenaje dirigido por mangueras, las cuales son conducidas al drenaje propio del laboratorio donde se instala la cámara.	X		

Tabla No. 4 Comprobación de componentes del equipo

En la tabla No. 4 se registra la comprobación de componentes del equipo con las siguientes observaciones: ⁽¹⁾ La instalación hidroneumática se sometió a mantenimiento correctivo ya que el flujo de las mangueras estaba conectado al revés. ⁽²⁾ Los atomizadores de agua requieren cambio. ⁽³⁾ No se comprobó visualmente el sistema de refrigeración pues se encuentra ubicado en la parte interna del mismo; tomando en cuenta que el equipo alcanza condiciones mínimas de temperatura, se determina que cuenta con el sistema evaluado. Ver calificación de operación Anexo 2. ⁽⁴⁾ Por motivos de presupuesto y a solicitud de Gerencia, se procedió a calificar la cámara sin el mantenimiento correctivo recomendado por el proveedor.

No.	Especificación	Requerido/encargado	Si	No	Observaciones
1	Modelo/ Serie	CC13WSRA			
2.	Especificaciones	Temperatura			
		• Resistencia: 1500 Watts	X		
		Humedad			
		• Sistema hidroneumático			
		○ Tanque 25 Lt	X		
		○ Bomba	X ⁽¹⁾		
		○ Atomizador de agua	X ⁽²⁾		
		Sistema de Refrigeración			
		• Unidad condensadora	X ⁽³⁾		Por cuidado de integridad del equipo, no se comprobó visualmente ⁽³⁾
		• Heavy Duty	X ⁽³⁾		
		• Refrigerante:	R-134 ⁽³⁾		
		Datos eléctricos			
		Voltaje: 120 V	X		
		Tipo de corriente: AC	X		
Corriente: 25 A	X				
3.	Manual/ Folleto	Manual de usuario	X		
5.	Planos		X		
6.	PEO operación	Actualizados	X		
7.	PEO de funcionamiento	Actualizados	X		
8.	PEO de calibración (o del manual)	Actualizados	X		
9.	Panel de control	Según manual	X		
12.	Lista de repuestos número de partes y proveedor	Termohigrómetro	X		
13.	Correcta instalación del sistema hidroneumático	La manguera debe ir conectada en la cámara a la línea de entrada de agua. Debe estar unido el sistema a la manguera y apretado con una abrazadera	X ⁽¹⁾		Se corrigió durante el mantenimiento.
14.	Otras observaciones	Durante la calificación de instalación, se detectó que la cámara no llegaba a las condiciones programadas de humedad relativa, razón por la que el proveedor efectuó el mantenimiento de la bomba de agua, cambió el filtro, y corrigió el flujo de mangueras.			

15.	Recomendaciones del proveedor	El proveedor recomienda cambio de electroválvula y aspersores para el correcto funcionamiento de la cámara. ⁽⁴⁾
-----	-------------------------------	--

8.2 Calificación de operación

Tabla No. 5 Calibración del termohigrómetro

En la Tabla No. 5 evidencia el proceso de calibración del termohigrómetro fue concluido exitosamente, y que el equipo es apto para su uso. El promedio de corrección de °C y %HR posteriormente se utilizará para determinar el valor real medido por el termohigrómetro en la fase operativa y de funcionamiento. Ver anexo 5.

TEMPERATURA			HUMEDAD		
Instrumento °C	Corrección °C	Incertidumbre °C	Instrumento %HR	Corrección %HR	Incertidumbre %HR
10.1	-0.1	±1.0	32	-2	±3
20.2	-0.2	±1.0	41	-1	±3
30.1	-0.1	±1.0	51	-1	±3
̄ corrección °C:	-0.133°C		̄ corrección %HR	1.33 %	

Tabla No. 6 Temperatura y humedad inicial en cámara apagada, sin programar condiciones

En la tabla No. 6 se muestra el promedio de datos de cada hora en la cámara apagada y cerrada, el termohigrómetro se programó para registrar datos cada minuto. Se corrigió el error del termohigrómetro (-0.133°C y -1.33 %) en los valores de temperatura y humedad inicial. Los valores de la tabla ya están corregidos.

Punto	1		2		3		4		5		6		7		8		9	
Hora	T °C	HR%	T °C	HR%	T °C	HR%	T °C	HR%	T °C	HR%	T °C	HR%	T °C	HR%	T °C	HR%	T °C	HR%
09:00	20.4	72.8	19.4	79.9	19.0	75.7	18.5	74.7	18.7	73.4	19.1	76.3	19.0	77.4	19.5	73.6	19.9	75.1
08:00	19.7	77.5	19.4	80.1	19.0	75.5	18.6	75.6	18.7	73.6	19.1	76.4	19.0	77.4	19.2	75.9	19.9	75.5

	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	\bar{X}	σ_m
	19.9	20.1	20.2	20.6	20.9	21.0	21.1	21.1	20.5	0.49
	78.1	78.1	78.0	77.6	77.2	77.2	77.2	77.2	77.1	0.15
	19.5	19.6	19.7	20.0	20.2	20.3	20.5	20.7	20.0	0.23
	80.3	80.1	79.8	79.3	79.0	78.9	78.6	78.2	79.4	0.12
	19.2	19.3	19.4	19.6	19.7	19.9	19.9	20.0	19.5	0.10
	76.4	76.4	76.3	76.3	76.3	76.3	76.3	76.3	76.2	0.20
	18.8	19.0	19.1	19.5	19.7	19.9	20.1	20.3	19.4	0.17
	75.7	75.6	75.4	75.0	74.8	74.6	74.3	74.3	75.0	0.20
	18.8	18.9	19.1	19.6	19.8	20.0	20.1	20.3	19.4	0.22
	73.9	73.8	73.5	72.9	72.6	72.3	72.2	72.0	73.0	0.10
	19.1	19.2	19.2	19.4	19.5	19.7	19.8	19.9	19.4	0.18
	76.3	76.3	76.2	75.9	75.6	75.3	75.1	74.9	75.8	0.12
	19.0	19.1	19.2	19.4	19.5	19.7	19.8	20.0	19.4	0.21
	77.4	77.3	77.1	76.8	76.5	76.2	75.9	75.6	76.8	0.22
	19.4	19.5	19.7	20.3	20.5	20.7	20.9	21.1	20.1	0.38
	75.7	75.5	75.0	73.9	73.6	73.4	73.0	72.6	74.2	0.24
	20.1	20.3	20.5	21.0	21.3	21.5	21.7	21.9	20.8	0.42
	75.3	75.0	74.6	73.6	72.9	72.6	72.4	72.2	73.9	0.49

\bar{X} = Promedio total/ σ_m Incertidumbre. Fecha de inicio: 07/02/2018 Fecha de finalización: 19/02/2018

Gráfica No. 1 Temperatura y humedad inicial en cámara apagada, sin programar condiciones
 La Gráfica No. 1 representa la media de las mediciones de la Tabla No. 6 , incluyendo las correspondientes incertidumbres. Se evidencia que el punto 6 posee menor variabilidad de temperatura y que el punto 3 posee menor variabilidad de humedad mientras la cámara se encuentra apagada. Los puntos 9 y 1 presentan mayor variabilidad de temperatura y humedad respectivamente.

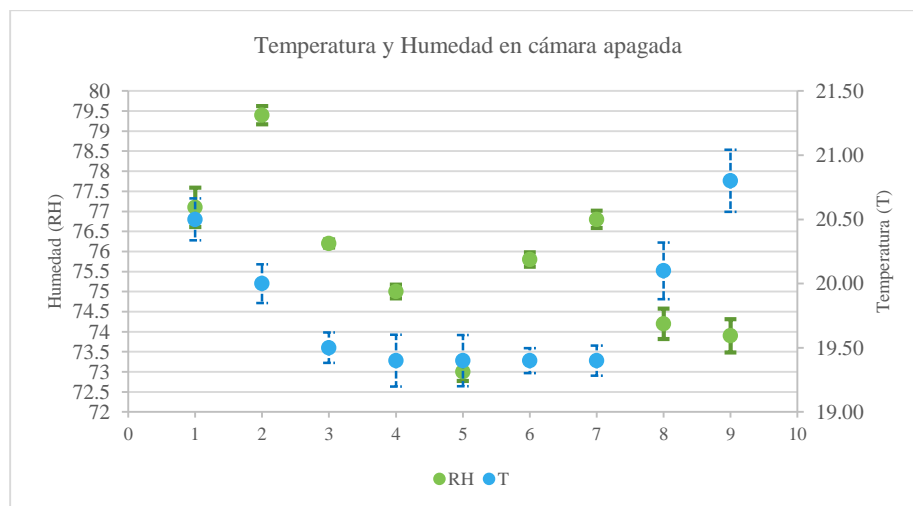


Tabla No. 7 Calificación de operación, apertura de puerta y simulacro de corte eléctrico

La Tabla No. 7 registra la comparación de los puntos que cumplen los retos operacionales correspondientes a la apertura de puerta y simulación de corte eléctrico bajo la tolerancia definida por el inicialmente y por el RTCA 11.01.04:10. Los puntos que cumplen son aquellos que además de alcanzar las condiciones inicialmente programadas, las recuperaron en un tiempo menor a 24 horas; así mismo, los puntos que no cumplen corresponden a aquellos que no alcanzaron las condiciones programadas. Para ver detalladamente los resultados ver el protocolo de calificación de operación del Anexo 2 “protocolo de calificación de operación”

Reto operacional	Condiciones programadas	Puntos que cumplen	Puntos que no cumplen
Apertura de la puerta durante un minuto. Tolerancia definida inicialmente	40 +/- 1°C		1,2,3,4,5,6,7,8,9
	75 +/- 3%HR		1,2,3,4,5,6,7,8,9
Apertura de la puerta durante un minuto. Tolerancia definida en el RTCA 11.01.04:10	40 +/-2°C	2,3,6,7,8,9	1,4,5
	75+/-5%HR	2,3,4,6,7,9	1,5,8
Simulación de un corte eléctrico durante un minuto. Tolerancia definida inicialmente	40 +/- 1°C		1,2,3,4,5,6,7,8,9
	75 +/- 3%HR		1,2,3,4,5,6,7,8,9
Simulación de un corte eléctrico. Tolerancia definida en el RTCA 11.01.04:10	40 +/-2°C	2,3,6,7,8,9	1,4,5
	75+/-5%HR	2,3,4,6,7,9	1,5,8

Tabla No. 8 Calificación de operación, condiciones mínimas y máximas

De acuerdo a los resultados presentados en la Tabla No. 8, la cámara de estabilidad no alcanza las condiciones programadas bajo la tolerancia definida inicialmente, con excepción de los puntos 5 y 7 en condiciones mínimas de temperatura y los puntos 2,3 y 9 en condiciones máximas de humedad. Tomando en cuenta la tolerancia del RTCA 11.01.04:10, bajo operación mínima los puntos 2,3,4,5,6,7 alcanzan las condiciones de temperatura y ninguno alcanza las condiciones de humedad; y bajo operación máxima los puntos 2,3,5 alcanza las condiciones de húmedas y ninguno alcanza las condiciones de temperatura. Para ver detalladamente los resultados ver el protocolo de calificación de operación del Anexo 2 “protocolo de calificación de operación”

Reto operacional	Condiciones programadas	Puntos que cumplen	Puntos que no cumplen
Condiciones mínimas. Tolerancia inicialmente definida	25+1°C	5,7	1,2,3,4,,6,,8,9
	25+/-3% C		1,2,3,4,5,6,7,8,9
Condiciones mínimas. Tolerancia definida en el RTCA 11.01.04:10	25 +/- 2°C	2,3,4,5,6,7	1,8,9
	25 +/- 5% HR		1,2,3,4,5,6,7,8,9
Condiciones máximas. Tolerancia inicialmente definida	50+1°C		1,2,3,4,5,6,7,8,9
	90+/-3% C	2,3	1, 4,5,6,7,8,9
Condiciones máximas Tolerancia definida en el RTCA 11.01.04:10	50+2°C,		1,2,3,4,5,6,7,8,9
	90+/-5%	2,3,5,9	1,4,6,7,8

Tabla No. 9 Resultado estadístico de calificación operativa, condiciones mínimas y máximas

Los valores de la tabla No. 9 ya están corregidos de acuerdo a la calibración del termohigrómetro. El CV de la humedad evidencia que esta variable presenta mayor dispersión de datos en todos los puntos, tanto en condiciones mínimas como máximas. La incertidumbre de ambas variables en cada punto de la cámara evidencia que las mediciones presentan poca dispersión entre sí. Los valores registrados evidencian que tanto la temperatura como la humedad dentro de la cámara no son suficientemente homogéneas pues hay puntos que superan la tolerancia definida inicialmente y por el RTCA 11.01.04:10.

Reto operacional	Punto	Variable	X	σ	CV	σ_m	Valor mínimo Registrado	Valor máximo Registrado
Condiciones mínimas	1	T	28.6	0.19	0.01	0.03	28.3	29.3
		H	49.6	5.04	0.1	0.76	40.5	55.6
	2	T	23.8	0.07	0	0.01	23.7	24
		H	49.6	0.18	0	0.03	49.4	50.1
	3	T	23.6	0.08	0	0.01	23.5	24
		H	50.6	0.33	0.01	0.05	49.8	51.2
	4	T	23.9	0.2	0.01	0.03	23.7	24.9
		H	50.4	1.86	0.04	0.28	49	61
	5	T	24.7	0.05	0	0.01	24.6	24.8
		H	42.1	2.73	0.06	0.41	38.5	45.9
	6	T	23.2	0.04	0	0.01	23.1	23.4
		H	50.1	0.49	0.01	0.07	49.2	50.9
	7	T	24.3	0.06	0	0.01	24.2	24.5
		H	47.3	0.97	0.02	0.15	46	48.9
	8	T	22.9	0.13	0.01	0.02	22.8	23.7
		H	51.1	1.76	0.03	0.26	46.6	54.3
	9	T	22.4	0.03	0	0	22.3	22.4
		H	53.8	0.32	0.01	0.05	52.8	54.3
Condiciones máximas	1	T	52.7	0.36	0.01	0.05	51.6	53.2
		H	85.7	2.51	0.03	0.38	82.3	94.9
	2	T	51.9	0.19	0	0.03	51.7	52.5
		H	89.45	0.36	0.01	0.05	88.2	92.2
	3	T	51.8	0.53	0.01	0.08	51.1	53.1
H		91.4	0.52	0.01	0.08	90.9	93	

	4	T	51.4	0.41	0.01	0.06	50.5	52.1
		H	95.3	2.46	0.03	0.37	91.4	99.7
	5	T	52.9	0.21	0	0.03	52.1	53.4
		H	91	1.76	0.02	0.27	87.9	94.4
	6	T	51.7	0.49	0.01	0.07	50.4	52.4
		H	94.7	1.23	0.01	0.19	93.3	98.9
	7	T	52.2	0.43	0.01	0.06	50.2	52.7
		H	91.9	2.03	0.02	0.31	89.3	98.1
	8	T	53	0.92	0.02	0.14	51.2	54.7
		H	90.8	2.33	0.03	0.35	86.1	96.2
	9	T	52.7	0.62	0.01	0.09	51.1	53.6
		H	91.3	1.94	0.02	0.29	80.3	94.4

X=media, σ = Desviación estandar, CV=coeficiente de variación, σ_m =Incertidumbre

Fecha de inicio: 19/04/2018 Fecha de finalización: 17/05/2018

Tabla No. 10 Calificación de Funcionamiento

La tabla No. 10 describe los puntos que cumplen y no cumplen bajo dos parámetros diferentes. Ninguno de los puntos se encuentran dentro de $\pm 1^\circ\text{C}$ y $\pm 3\% \text{RH}$; los puntos 2,3,6,7,8,9 se encuentran dentro de $\pm 2^\circ\text{C}$ y los puntos 2,3,4,6,7,9 se encuentran dentro de $5\% \text{HR}$. Para ver detalladamente los resultados ver el protocolo de calificación de funcionamiento del Anexo 3.

Reto	Condiciones programadas	Puntos que cumplen	Puntos que no cumplen
Parámetros inicialmente establecidos	40 $\pm 1^\circ\text{C}$		1,2,3,4,5,6,7,8,9
	75 $\pm 3\% \text{HR}$	2,3	1,4,5,6,7,8,9
Parámetros establecidos por el RTCA 11.01.04:10	40 $\pm 2^\circ\text{C}$	2,3,6,7,8,9	1,4,5
	75 $\pm 5\% \text{HR}$	2,3,4,6,7,9	1,5,8

Tabla No. 11 Resultado estadístico de calificación Funcionamiento

Los valores de la tabla ya están corregidos de acuerdo a la calibración del termohigrómetro. El CV tanto la temperatura como la humedad en todos los puntos son igual de robustas; con excepción del punto 1 cuyo coeficiente de variación es mayor que el de la temperatura, sin embargo sigue siendo un valor cercano a cero. Por medio de la incertidumbre se logra evaluar la dispersión de datos de cada variable de manera individual, concluyendo que la misma no es significativa, por ende, los datos son cercanos entre sí. Los valores mínimos y máximos registrados demuestran que no hay homogeneidad de datos dentro de la cámara pues hay puntos que no alcanzan las temperaturas programadas, a pesar de presentar poca dispersión de datos.

Condiciones de calificación	Punto	Variable	X	Σ	CV	σ_m	Valor mínimo registrado	Valor máximo Registrado
Funcionamiento 40° / C 75 %HR	1	T	45.2	1	0	0.1	41.6	46
		H	61.2	3.6	0.1	0.5	57.4	75
	2	T	41.4	0	0	0	41.3	41.5
		H	72.5	0.3	0	0	72	73.7
	3	T	41.4	0	0	0	41.4	41.5
		-H	72.4	0.2	0	0	72.1	72.8
	4	T	42.3	0	0	0	42.2	42.4
		H	70.4	0.5	0	0.1	70	71.4
	5	T	44.2	0.1	0	0	44	44.3
		H	65	0.4	0	0.1	63.7	65.8
	6	T	40.8	0.6	0	0.1	39.2	41.4
		H	73.4	0.9	0	0.1	70.1	74.2
	7	T	41.3	0.6	0	0.1	40.7	42.1
		H	71.5	0.7	0	0.1	70.1	73.6
	8	T	41.8	0.2	0	0	40.8	42.1
		H	68.1	0.7	0	0.1	66	69.3
	9	T	41.1	0.1	0	0	40.9	41.2
		H	72.2	0.3	0	0	71.6	72.8

X=media, σ = Desviación estandar, CV=coeficiente de variación, σ_m =Incertidumbre

Fecha de inicio: 18/05/2018 /Fecha de finalización: 30/05/2018

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA ubicada en el Laboratorio de Investigación de Productos Naturales –LIPRONAT- es el único equipo para el estudio de estabilidades en la Universidad de San Carlos de Guatemala, además de la que se encuentra en el Laboratorio de Producción de Medicamentos –LAPROMED- . La importancia de su calificación radica en la validez que aporta a los estudios realizados, pues permite conocer el comportamiento de la temperatura y humedad dentro del equipo en diferentes condiciones (Pérez, 2014). Por ser un laboratorio dedicado a la investigación de productos naturales es crucial tener conocimiento de los puntos de mejor funcionamiento para garantizar la veracidad de los estudios ejecutados en el equipo.

Inicialmente se evaluó la correcta instalación por medio de su respectiva calificación para garantizar la integridad y correcta instalación del equipo, de manera que lograra corregir cualquier desviación que perjudicara el estudio durante la etapa operativa y funcional. (Peña, 2010). En la Tabla No. 3 (comprobación de ubicación del equipo según el manual de usuario) se evidencia que el equipo cuenta con suficiente espacio que permite abrir y cerrar la puerta y con una alimentación suficiente de energía eléctrica. Cuenta también con un drenaje para el agua. Por cuestiones de espacio, la cámara se encuentra a la par de una ventana, por lo que el contacto con la luz solar podría afectar las variables que regula el equipo. Como medida correctiva de lo anterior se cubrieron las ventanas con papel craft para evitar el contacto del equipo con la luz directa.

Al iniciar el estudio, la cámara no alcanzaba las condiciones de humedad programadas, razón por la que el fabricante efectuó el mantenimiento correctivo del equipo. Tal como se registra en la Tabla No.4 (comprobación de componentes del equipo) se dio mantenimiento a la bomba del sistema hidroneumático y a las mangueras. Como parte de las recomendaciones del fabricante se debe efectuar cambio de electroválvula y aspersores. Por motivos de presupuesto y a solicitud de Gerencia, se procedió a calificar la cámara sin el mantenimiento correctivo recomendado. En cuanto al sistema de refrigeración: Heavy Duty, unidad condensadora y refrigerante R-134 no se comprobó visualmente por motivos de cuidado de la integridad del equipo ya estos componentes se ubican en la parte interior del mismo; sin

embargo, tomando en cuenta que el equipo alcanza condiciones mínimas de temperatura (determinadas en la calificación del operación Anexo 2), se determina que cuenta con los componentes evaluado. El sistema de refrigeración permite descender la temperatura dentro de la cámara, por ende, es crucial el correcto funcionamiento de lo mismo.

El termohigrómetro tipo datalogger utilizado en el estudio posee una incertidumbre de $\pm 1^{\circ}\text{C}$ y $\pm 3\% \text{HR}$, por lo que inicialmente se establecieron estos valores como la tolerancia permitida. Se evidenció que los resultados de la mayoría de los puntos se encontraban fuera de la tolerancia definida inicialmente, razón por la que se amplió a un rango de $\pm 2^{\circ}\text{C}$ $\pm 5\% \text{HR}$ para el resto del estudio. Los valores propuestos son establecidos por el RTCA 11.01.04:10 de estudios de estabilidad (Tabla No. 1), permitiendo que todo estudio dentro de esta tolerancia continúe siendo válido.

Según lo establecido por el manual del usuario, el tiempo máximo que el equipo tarda en alcanzar las condiciones programadas al encenderlo es no mayor a dos horas (120 minutos). La calificación de operación evidenció que ninguno de los puntos alcanzaron y mantuvieron la tolerancia definida inicialmente $\pm 1^{\circ}\text{C}$ y $\pm 3\% \text{HR}$ bajo las condiciones programadas; sin embargo, bajo la tolerancia definida por el RTCA 11.01.04:10 ($\pm 2^{\circ}\text{C}$ y $\pm 5\% \text{HR}$) los puntos 1 y 5 no alcanzaron las condiciones programadas, el punto 4 alcanzó las condiciones de humedad y no las de temperatura, el punto 8 alcanzó las condiciones de temperatura pero no las de humedad. En todas las mediciones de los puntos que alcanzaron condiciones programadas (temperatura: 2,3,6,7,8 y 9 humedad 2,3,4,6,7 y 9), lo hicieron en un tiempo menor a 120 minutos. Ven anexo 2. El conocimiento de este parámetro es crucial en la etapa de operación para determinar si el equipo cumple o no con las especificaciones descritas por el fabricante (Peña, 2010), sin embargo no es crítico para un estudio de estabilidad tomando en cuenta que de acuerdo a la ICH Q1A el tiempo permitido para que un estudio de estabilidad se encuentre fuera de los parámetros programados y tolerancia permitida debe ser no mayor a 24 horas (ICH Q1A, 2003).

Con el objetivo de determinar el tiempo en recuperar las condiciones programadas, se llevaron a cabo dos retos operacionales: 1) apertura de puerta por un minuto y 2) simulación de corte eléctrico de un minuto de duración. Esta etapa es crítica para determinar si las

condiciones de la cámara al ser sometida a ambos retos operacionales varían el tiempo suficiente para causar una desviación en el estudio de estabilidad ejecutado dentro del equipo. La Tabla No. 7 registra los resultados de ambos retos, logrando evidenciar que ninguno de los puntos alcanzaron y mantuvieron la tolerancia definida inicialmente $\pm 1^{\circ}\text{C}$ y $\pm 3\%\text{HR}$ bajo las condiciones programadas. Para ambos retos, bajo la tolerancia definida por el RTCA 11.01.04:10 ($\pm 2^{\circ}\text{C}$ y $\pm 5\%\text{HR}$) los puntos 1 y 5 no alcanzaron las condiciones programadas, el punto 4 alcanzó las condiciones de humedad y no las de temperatura; el punto 8 alcanzó las condiciones de temperatura más no las de humedad. Los puntos 2 y 9 no presentan valores fuera del rango establecido tras la apertura de la puerta. Los puntos 2,3,6,7 y 9 no presentan valores de temperatura fuera del rango establecido tras la simulación de un corte eléctrico y los puntos 2 y 4 no presentan resultados de humedad fuera del rango tras el mismo reto operacional. Los resultados se describen detalladamente en el Anexo 2 “protocolo de calificación de operación”. El manual de usuario no describe en cuanto tiempo las condiciones programadas se recuperan tras los retos operacionales a los que se sometió la cámara, sin embargo, de acuerdo a la ICH Q1A el período permitido en el que las condiciones programadas pueden superar la tolerancia aceptada es no mayor a 24 horas, de lo contrario deberá reportarse como una desviación en los resultados del estudio (ICH Q1A, 2003). Tomando en cuenta que los puntos que alcanzaron la tolerancia establecida por el RTCA no superaron un periodo de 24 horas para recuperar las condiciones programadas tras los retos operacionales calificados, se puede concluir que dicho retos no afectan los resultados de los estudios de estabilidad llevados a cabo dentro de la cámara en los puntos evaluado, por ende, puede presentarse un corte eléctrico o el investigador puede abrir la puerta de la cámara y no se verá afectado el estudio ejecutado dentro de la cámara, siempre que no supere un periodo mayor a 24 horas.

Posteriormente se evaluó el comportamiento de la cámara en condiciones mínimas y máximas de temperatura 25°C , $25\%\text{HR}$ y humedad 50°C y $90\%\text{HR}$ (Tabla No. 8). Durante esta etapa, se programó el termohigrómetro para registrar ambas variables cada 5 segundos durante 22 horas, obteniendo un total de 15840 datos de cada variable por cada punto evaluado. Los resultados se describen detalladamente y grafican en el Anexo 2 “Protocolo de calificación de operación”.

Para las condiciones mínimas de temperatura los puntos 5 y 7 mantuvieron la tolerancia definida inicialmente ($\pm 1^{\circ}\text{C}$), y los puntos 2,3,4,5,6,7 mantuvieron la tolerancia definida por el RTCA ($\pm 2^{\circ}\text{C}$). Para las condiciones máximas 50°C ninguno de los puntos mantuvo la tolerancia definida inicialmente, por lo que tampoco cumplieron con la tolerancia establecida por el RTCA. La dispersión de datos respecto a la media de los puntos que cumplieron con las condiciones mínimas no es lo suficientemente significativa, lo que permite concluir que a 25°C en estos puntos específicos la temperatura no superará la tolerancia aceptada por el RTCA 11.01.04:10. (Sáez, Font, 2001). Si bien la dispersión de datos de temperatura máxima es cercana a cero, se concluye que la cámara no presenta homogeneidad respecto a la temperatura en condiciones máximas, tomando en cuenta que ninguno de estos se mantuvo dentro de las tolerancias descritas. (Sáez, Gómez, 2016).

Respecto a la humedad, ninguno de los puntos alcanzó el valor especificado en las condiciones mínimas bajo la tolerancia definida inicialmente y en el RTCA; y en condiciones máximas únicamente los puntos 2,3 mantuvieron la tolerancia definida inicialmente, los puntos 2,3, 5 y 9 alcanzaron el valor programado manteniendo la tolerancia permitida por el RTCA. Para proteger la integridad del equipo durante la calificación en condiciones máximas se apagó el sistema de refrigeración. A pesar que los resultados presentaron poca dispersión de datos entre sí se puede concluir que las condiciones máximas dentro de la cámara no son suficientemente homogéneas, pues la mayoría de los puntos se encuentran fuera de las tolerancias definidas (Mintab, 2016).

Puesto que el coeficiente de variación no se basa en unidades, se puede utilizar en lugar de la desviación estándar para comparar la dispersión de los conjuntos de datos que tienen diferentes unidades, en este caso la variabilidad de datos entre la temperatura y la humedad. Al comparar los coeficientes de variación reportados en la Tabla No. 9 se puede concluir que los datos de temperatura presentan menor variabilidad que la humedad, tanto en condiciones mínimas como en condiciones máximas (Mintab, 2016).

Aprobada la calificación de operación se continuó con la calificación de funcionamiento (Anexo No. 3 Protocolo de calificación de funcionamiento) en la cual, al igual que en la calificación de operación, se programó el termohigrómetro para registrar datos cada cinco segundos durante 22 horas, dando un total de 15840 datos por cada variable de los puntos

evaluados. Las condiciones de temperatura y humedad se programaron de acuerdo a lo establecido por el RTCA11.01.04:10 para estudios de estabilidad acelerada en zona climática tipo IV: $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $90 \pm 5\% \text{HR}$, al igual que en la calificación de operación, inicialmente se había propuesto una tolerancia de $(\pm 1^{\circ}\text{C} \pm 3\% \text{HR})$

En la Tabla No. 10 se puede observar que tomando en cuenta la tolerancia permitida por el RTCA los puntos 1,4 y 5 no cumplen con los parámetros de temperatura y que los puntos 1, 5 y 8 no cumplen con los parámetros de humedad. Respecto a la tolerancia definida inicialmente, los puntos 2 y 3 cumplen con el parámetro de humedad. Con los resultados obtenidos se realizó un análisis estadístico para determinar la dispersión de datos para cada uno de los puntos evaluados. En la Tabla No. 11 se puede observar que el punto uno presenta mayor dispersión de datos, tanto de temperatura como humedad. Tomando en cuenta la dispersión de datos de los puntos que alcanzaron las condiciones programadas, se puede concluir que la temperatura y humedad mantendrá la tolerancia aceptada por el RTCA 11.01.04:10 bajo a 40°C y $75\% \text{HR}$. Al ver los puntos de muestreo de la cámara de estabilidad (Figura No. 1) se puede concluir que la segunda bandeja es menos apta para efectuar un estudio de estabilidad, ya que conforma por los puntos 4,5 y 6; los cuales no cumplieron durante el estudio. Los coeficientes de variación cercanos a cero demuestran que no existe diferencia significativa en la dispersión de datos entre ambas variable (temperatura y humedad); además, al comparar el coeficiente de variación de las tres condiciones evaluadas (mínimas, máximas y funcionales) se puede demostrar que la cámara mantiene las condiciones más estables cuando se programa a 40°C y 75% humedad. Finalmente, este valor evidencia que la cantidad de datos registrados es estadísticamente representativo para el estudio (Mintab, 2016).

Los resultados fuera de rango pueden deberse a la falta de mantenimiento correctivo de la electroválvula y aspersores (PREMLAB, s.f).

La cámara de estabilidad no cumple con la tolerancia descrita por el fabricante, sin embargo, con base a los resultados estadísticos de la calificación de funcionamiento se puede concluir que tomando en cuenta la tolerancia permitida por el RTCA11.01.04:10 que los puntos 2,3,6,7,9 son aptos para realizar estudios de estabilidad acelerada para productos líquidos, sólidos y semsólidos. El punto cuatro a pesar de no cumplir con la tolerancia de humedad

aceptada, es apto para realizar estudios de estabilidad en productos líquidos y semisólidos; ya que la humedad no es un factor que afecte el estudio de estas formas farmacéuticas. (Reglamento Técnico Centroamericano, 2010).

10. CONCLUSIONES

- 10.1 Se calificó la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA con base a los protocolos de instalación, operación y funcionamiento propuestos, logrando evidenciar y corregir los incumplimientos de la instalación y el comportamiento de la cámara bajo diferentes condiciones.
- 10.2 La calificación de instalación evidenció que la cámara estabilidad PREMLAB CC13WSRA se encuentra ubicada correctamente, bajo todos los requerimientos del fabricante. Sin embargo, es necesario que se proporcione el correspondiente mantenimiento correctivo recomendado; para garantizar el funcionamiento de la misma.
- 10.3 La calificación de operación evidenció que la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA alcanza las condiciones programadas en un tiempo menor a 120 minutos, en cada uno de los puntos evaluados, como lo describe el fabricante.
- 10.4 La calificación de operación evidenció que un corte eléctrico de un minuto de duración o la apertura de puerta durante un minuto no son factores que afecten todo estudio de estabilidad llevado a cabo dentro de la cámara.
- 10.5 La calificación de operación evidenció que en condiciones mínimas los puntos 2,3,4,5,6 y 7 alcanzan la temperatura programada y mantienen la tolerancia aceptada por el RTCA11.01.04:10 (+/- 2°C y +/- 5%HR), sin embargo ninguno de los puntos evaluados es capaz de alcanzar la humedad programada . Por otra parte, en condiciones máximas los puntos 2,3 y 5 alcanzan la humedad programada y mantienen la tolerancia aceptada por el RTCA11.01.04:10 pero ningún punto es capaz de alcanzar la temperatura requerida. Tomando en cuenta la tolerancia definida inicialmente (+/- 1°C y +/- 3%HR), los puntos 5 y 7 alcanzaron las condiciones mínimas de temperatura y los 2 y 3 alcanzaron las condiciones máximas de humedad.
- 10.6 Los resultados de la calificación de la etapa de funcionamiento demostraron que la segunda bandeja es menos apta para efectuar un estudio de estabilidad, ya que se conforma por los puntos 4,5 y 6.
- 10.7 La calificación de operación y funcionamiento evidencio que la cámara de estabilidad no cumple con la variación de datos descrita en las especificaciones del fabricante

(0.5°C y 2%HR), sin embargo, en función al cumplimiento de la reglamentación guatemalteca vigente y bajo la tolerancia que la misma describe (+/- 2°C y +/- 5%HR) los puntos 2,3,6,7,9 son aptos para realizar estudios de estabilidad acelerada para productos líquidos, sólidos y semisólidos. El punto 4, ubicado en la bandeja segunda bandeja, es apto para realizar estudios de estabilidad en productos líquidos y semisólidos; ya que la humedad no es un factor que afecte el estudio de estas formas farmacéuticas.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Se recomienda el mantenimiento correctivo de los aspersores y electroválvula de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA y realizar la recalificación del equipo, para establecer el comportamiento del mismo, después de éste mantenimiento correctivo.
- 11.2 Calificar otros puntos, además de los evaluados en el presente estudio, para determinar en qué ubicación la cámara es apta para realizar estudios de estabilidad acelerada.
- 11.3 Para el estudio de estabilidad de productos sólidos, semisólidos y líquidos se deben utilizar los puntos 2,3,6,7,9. El punto cuatro es apto únicamente para estudios de estabilidad en productos líquidos y semisólidos.

12. REFERENCIAS

- Cervantes, M. Cruz, L. Burgos, D. Robles, F. Sandoval, M. (2009). *Protocolo para la calificación de área y equipo de encapsulado como material educativo para la enseñanza de la validación de procesos en la fe Zaragoza, UNAM*. Edusfarm Revista de educación superior en farmacia. (4). p.1-13
- Comisión Europea. (2015). *Guía para de Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos para uso Humano y Veterinario. Anexo 15: Calificación y Validación. Volumen 4*. Bélgica.
- Food and Drug Administration (FDA) (2011). *Guía para la Industria. Procesos de Validación: Principios Generales y Prácticos*. Estados Unidos. 19 p.
- Genaro, A. 2000. *Remington Farmacia*. Vigésima Edición. Buenos Aires. Editora Médica Panamericana. 2 volúmenes.
- Girón, G. Estrada, G. (2013). *Calificación de instalación, operación y funcionamiento de las balanzas analíticas del laboratorio de productos naturales – LIPRONAT-*. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala
- ICH Q1A. (2003). “*Estudios de estabilidad de medicamentos* “Guía de armonización tripartita. Conferencia internacional de armonización de requerimientos técnicos para productos farmacéuticos de uso humano. Unión Europea, Japón, Estados Unidos.
- Laboratorio Nacional de Salud (2006). *Guía de revisión de Métodos Analíticos Validos según Reglamento RTCA 11.03.39:06*. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guatemala.
- Lemus, P. (2006). *Análisis comparativo de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo de jarabe de ambroxol en dos diferentes concentraciones, adultos y niños*. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala. 47 pp
- Mesa, M. (2012). “*Calificación de equipos de fabricación de fármacos sólidos de una industria farmacéutica*” ” Tesis de licenciatura en ingeniería química, Universidad de Simon Bolívar. Colombia

- Minitab. (2016). *Incertidumbre*. Extraído el 24 de febrero de 2017. <http://support.minitab.com/es-mx/minitab/17/topic-library/basic-statistics-and-graphs/introductory-concepts/basic-concepts/incertidumbre/>
- Minitab. (2016). *Coefficiente de variación*. Extraído el 24 de febrero de 2017. <http://support.minitab.com/es-mx/minitab/17/topic-library/basic-statistics-and-graphs/summary-statistics/what-is-the-coefficient-of-variation/>
- Minitab. (2016). *Desviación estándar*. Extraído el 24 de febrero de 2017. Disponible <http://support.minitab.com/es-mx/minitab/17/topic-library/minitab-environment/calculator-and-matrices/statistics-calculator-functions/standard-deviation-function/>
- Morales, I. (2013). *Calificación de balanza semi-analítica marca Denver modelo XS-2100 de Laboratorio de Investigación de Productos Naturales como contribución al cumplimiento de los requisitos de la norma ISO 17025/2005 para laboratorios de ensayo y calibración*. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- OMS. (Organización Mundial de la Salud) (1998). *Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF): Segunda parte: Validación*. Suiza. Organización Mundial de la Salud. 158 p.
- OMS. (Organización Mundial de la Salud) (2006). *Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos: Anexo 1*. Suiza. Organización Mundial de la Salud. 48 p.
- OMS. (Organización Mundial de la Salud) (2006). *Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos: Anexo 3. Apéndice 7. Validación de Procesos no Estériles*. Suiza. Organización Mundial de la Salud. 178 p.
- OMS. (Organización Mundial de la Salud) (2006). *Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos: Anexo 4*. Suiza. Organización Mundial de la Salud. 178 p.

- Peña, I (2010). *Implementación de un Plan General de Calificación de Equipos Analíticos y Desarrollo de Calificaciones en un Laboratorio de Control de Calidad*. Universidad Andrés Bello. Chile.
- Pérez, N. (2014). *Calificación de instalación, operación y desempeño de una estufa de secado de lecho estático empleada en los procesos de secado del granulado de formas farmacéuticas sólidas*. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú.
- PREMLAB (Sin fecha). *Manual del Usuario: Cámara Climática para Pruebas de Estabilidad*. SERPROMA. Guatemala. 18 pp.
- Reglamento Técnico Centroamericano. (2010). RTCA 11.01.04:10 Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano. Editado por Ministerio de Economía – MINECO-, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología – CONACYT-, Ministerio de Fomento, Industria y Comercio –MIFIC- Secretaría de Industria y Comercio – SIC-. Ministerio de Economía, Industria y Comercio –MEIC-
- Sáez, S, & Font, L. (2001). *Incertidumbre de la Medición: Teoría y Práctica: Proceso de Estimación de la Incertidumbre Estándar*. L&S Consultores C.A. Venezuela. 88 pp.
- Sáez, S. Gómez, L. (2016). *Estadística y calidad: Sistema de Mejora Continua de la Calidad En el Laboratorio. Teoría y Práctica*. Universidad de Valencia. España. 200 p.
- Tavico, C. (2013). *Calificación de Horno de Convección Horizontal 1370FM del Laboratorio de Investigación de Productos Naturales –LIPRONAT- como contribución al cumplimiento con los requisitos de la norma ISO 17025:2005. Requisitos generales para la competencia de laboratorios de ensayo y calibración*”. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Us, J. (2013). *Estudio de estabilidad acelerada en lotes piloto de un gel exfoliante elaborado a base de cáscara de huevo por medio de la cuantificación de Calcio disuelto*. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala. pp 61
- Vela, F. (2005). *Validación de un sistema de apoyo crítico en la industria farmacéutica: Vapor para uso Farmacéutico*. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú.

13. ANEXOS



ANEXO 1

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE
INSTALACIÓN**



Protocolo redactado por: Zandra Lorena Argueta Escobar

Aprobado por Licda. Aylin Santizo Fecha: 18/03/2019

Aprobado por Licda. Nereida Marroquin Fecha: _____

OBJETIVO

Asegurar que la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA se encuentre instalada correctamente, de acuerdo a las especificaciones proporcionadas por el manual del proveedor.

ALCANCE

Deberá efectuarse en el momento de la instalación, modificación o cambio de ubicación.

RESPONSABILIDAD

La persona que realice o supervise la instalación efectuará la certificación y registrará los datos.

El encargado del laboratorio verificará los registros y vigilara el estudio. Examinará y aprobará el protocolo de la calificación de instalación

VIGENCIA

El protocolo de calificación de instalación se encontrara vigente hasta que se elabore otro que lo sustituya o que se modifiquen sus componentes.



Equipo: Cámara de estabilidad
PREMLAB CC13WSRA

Código: LIP-001

1. Descripción general, función y componentes principales:

La cámara de estabilidad genera un ambiente que permite controlar la temperatura y humedad. En el interior está fabricada con lámina de acero inoxidable, y en la parte exterior está fabricada con una lámina galvanizada prepintada con pintura de poliéster horneada. La humedad es generada por medio de un sistema hidroneumático, el cual inyecta agua. La temperatura, al igual que la humedad, es regulada mediante un sistema de refrigeración (PREMLAB, s.f.).

Parámetros de funcionamiento:

- Temperatura: 25°C a 50°C +/- 0.5°C
- Humedad: 25% HR- 50% HR +/- 2%HR

Dimensiones de la cámara:

- Dimensiones internas: 49.5 cm fondo x 64 cm ancho x 114.8 alto.
- Dimensiones externas: 60 cm fondo x 66 cm ancho x 203 cm alto.

2. Listado de componentes principales

2.1	<u>Sistema hidroneumático:</u> <u>Inyección de agua atomizada de 20-40 psi</u>	Código: <u>001</u>
2.2	<u>Vidrio:</u> <u>Consta de triple sellado al vacío.</u>	Código: <u>002</u>
2.3	<u>Entrepaños ajustables:</u> <u>3 parrillas plastizadas ajustables</u>	Código: <u>003</u>
2.4	<u>Control de temperatura de 25 a 50 ° C</u>	Código: <u>004</u>
2.5	<u>Control de humedad de 25 a 90%</u>	Código: <u>005</u>
2.6	<u>Motor/ ventilador:</u> <u>Provee recirculación de aire en el interior</u>	Código: <u>006</u>
2.7	<u>Condensador</u> <u>De cobre y aluminio</u>	Código: <u>007</u>

3. Servicios básicos de apoyo

3.1	<u>Suministro eléctrico 120 V</u>	Código: <u>008</u>
3.2	<u>Refrigerante</u>	Código: <u>009</u>



3.3 Resistencia: 1500 Watts

Código: 010

3.4 Capacidad del tanque de agua 25 Lt

Código 011

PROCEDIMIENTO

1. Verificar que la ubicación y requerimientos de instalación correspondan a las especificaciones proporcionadas por el fabricante.
2. Elaborar una lista de comprobación de todos los componentes y partes, incluidas las de repuesto según la orden de compra y las especificaciones del fabricante. (Tabla 1)
3. Verificar que los componentes de la cámara se encuentren completos y en buen estado. Ver tabla No. 2
4. Verificar que la cámara climática cuente con los Procedimientos estándares de operación -PEO's- de uso, limpieza y mantenimiento; así mismo verificar que correspondan a las especificaciones proporcionadas por el fabricante.
5. Registrar la información de cada una de los componentes, equipo auxiliar, instalaciones de apoyo, documentación, etc., y de ser posible compararlos con las especificaciones del fabricante.
6. Registrar cualquier desviación observada en la cámara.
7. Preparar un informe de desviaciones en el que se incluya la justificación de la aceptación y el impacto sobre la función. (Las desviaciones se incluyen más adelante, ver página No. 11)
8. Preparar un informe de certificación de la instalación: éste debe incluir la fecha de inicio del estudio, fecha de finalización, observaciones, problemas observados, integridad de la información reunida, resumen del informe de desviaciones, resultados de cualquier prueba efectuada, datos de muestra, si se considera adecuado, ubicación de los datos originales, otra información pertinente al estudio, y conclusiones sobre la validez de la instalación.
9. Presentar al encargado del laboratorio el informe para su examen y aprobación



Lista de comprobación para el componente

LIP-001

Nombre: Calificación de la cámara de estabilidad PREMLAB C13WSRA

Función: Control de la temperatura y humedad para la determinación de la estabilidad de productos

Tabla No.1 Comprobación de ubicación del equipo según el manual del usuario

En la Tabla se describen el requerimiento básico de la ubicación de la cámara. Inicialmente se encontraba en contacto directo con la luz solar, razón por la que las ventanas se cubrieron con papel craft. En equipo cuenta con un filtro que desmineraliza el agua, en el cual el flujo de las mangueras estaba conectado al revés. De los siete requerimientos establecidos por el fabricante, dos no cumplieron; sin embargo se corrigieron para aprobar la calificación de instalación con 100% de cumplimiento.

ESPECIFICACIÓN	SI	NO	OBSERVACIONES
La cámara se encuentra situada de tal forma que tenga el suficiente espacio para abrir y cerrar la puerta y permite el libre acceso a su interior	X		
Cuenta con suficiente alimentación de energía eléctrica	X		
Se encuentra lejos de hornos o fuentes de calor	X		
Se encuentra en contacto directo con la luz solar	X		Las ventanas se cubrieron con papel craft
Cuenta con suministro de agua desmineralizada.	X		Se corrigió el flujo del agua
Cuenta con un recipiente de drenaje continuo, situado en el nivel inferior. Cuenta con un drenaje dirigido por mangueras, las cuales son conducidas al drenaje propio del laboratorio donde se instala la cámara.	X		

Nota: en el Anexo 1 “Protocolo de calificación de instalación” se adjuntó evidencia de la verificación de ubicación.



Tabla No. 2 Comprobación de componentes del equipo

En la tabla se registra la comprobación de componentes del equipo con las siguientes observaciones:

(¹) La instalación hidroneumática se sometió a mantenimiento correctivo ya que el flujo de las mangueras estaba conectado al revés. (²) Los atomizadores de agua requieren cambio. (³) No se comprobó visualmente el sistema de refrigeración pues se encuentra ubicado en la parte interna del mismo; tomando en cuenta que el equipo alcanza condiciones mínimas de temperatura, se determina que cuenta con el sistema evaluado. Ver calificación de operación Anexo 2. (⁴) Por motivos de presupuesto y a solicitud de Gerencia, se procedió a calificar la cámara sin el mantenimiento correctivo recomendado por el proveedor.

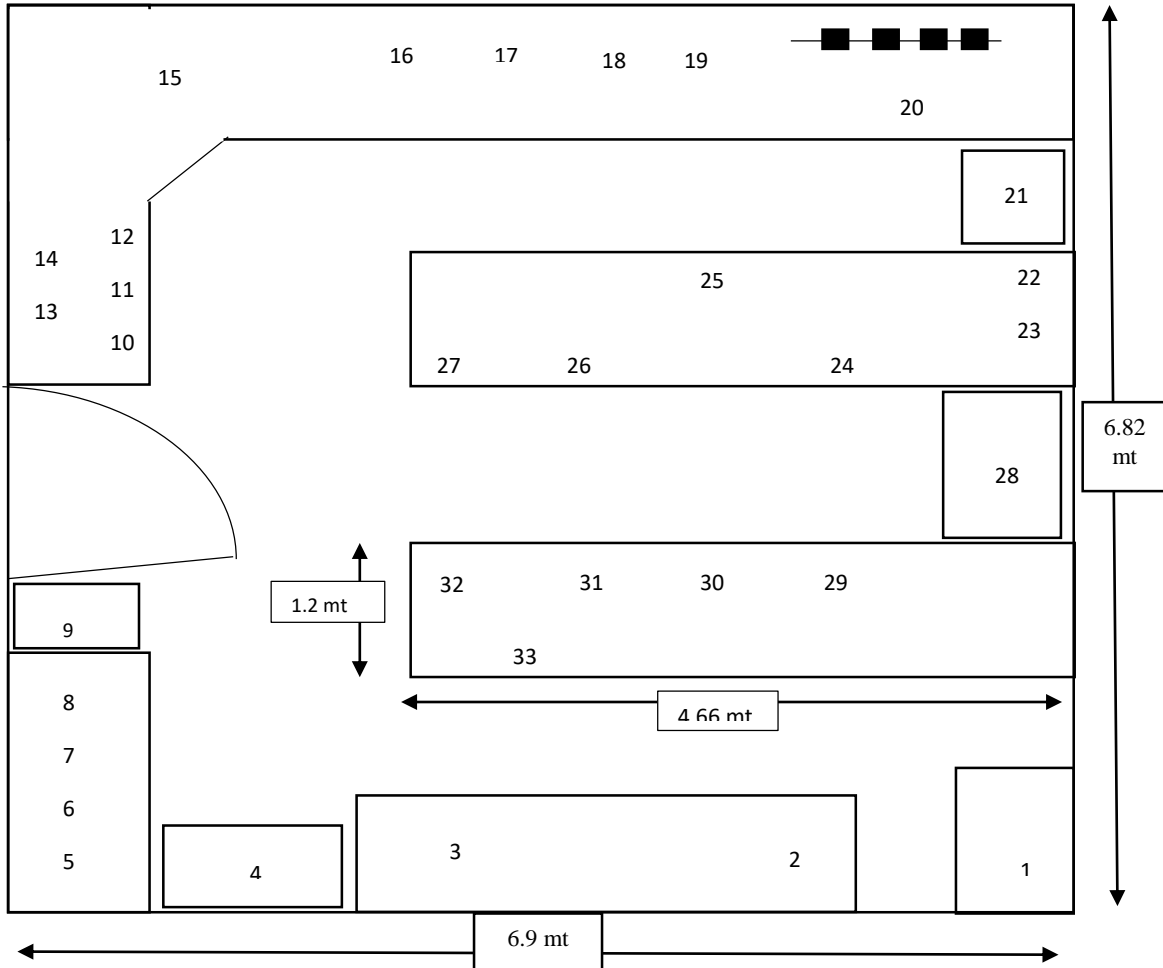
No.	Especificación	Requerido/encargado	Si	No	Observaciones
1	Modelo/ Serie	CC13WSRA			
		Temperatura			
		• Resistencia: 1500 Watts	x		
		Humedad			
		• Sistema hidroneumático			
		○ Tanque 25 Lt	x		
		○ Bomba	X ⁽¹⁾		
		○ Atomizador de agua	X ⁽²⁾		
		Sistema de Refrigeración			
		• Unidad condensadora	X ⁽³⁾		Por cuidado de integridad del equipo, no se comprobó visualmente ⁽³⁾
		• Heavy Duty	X ⁽³⁾		
		• Refrigerante:	R-134 ⁽³⁾		
		Datos eléctricos			
		Voltaje: 120 V	X		
		Tipo de corriente: AC	X		
2.	Especificaciones	Corriente: 25 A	X		
3.	Manual/ Folleto	Manual de usuario	X		
5.	Planos		X		
6.	PEO operación	Actualizados	X		
7.	PEO funcionamiento de	Actualizados	X		

Protocolo de calificación # 1**Título:** Calificación de instalación de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA**-LIPRONAT-**
Página 7 de 13

8.	PEO de calibración (o del manual)	Actualizados	X		
9.	Panel de control	Según manual	X		
12.	Lista de repuestos número de partes y proveedor	Termohigrómetro	X		
13.	Correcta instalación del sistema hidroneumático	La manguera debe ir conectada en la cámara a la línea de entrada de agua. Debe estar unido el sistema a la manguera y apretado con una abrazadera	X ⁽¹⁾		Se corrigió durante el mantenimiento.
14.	Otras observaciones	Durante la calificación de instalación, se detectó que la cámara no llegaba a las condiciones programadas de humedad relativa, razón por la que el proveedor efectuó el mantenimiento de la bomba de agua, cambió el filtro, y corrigió el flujo de mangueras.			
15.	Recomendaciones del proveedor	El proveedor recomienda cambio de electroválvula y aspersores para el correcto funcionamiento de la cámara. ⁽⁴⁾			



Figura No. A1.1 Planos del -LIPRONAT-



- | | |
|---------------------------------------|------------------------------------|
| 1. Cámara estabilidad | 18. Sonificador |
| 2. Locker del personal | 19. Estufa eléctrica |
| 3. Almacén de reactivos | 20. Equipo soxlet |
| 4. Congelador | 21. Refrigerador |
| 5. Uv vis | 22. Chiler |
| 6. Refractómetro | 23. Sonificador |
| 7. Potenciómetro | 24. Rotavapor R 210 |
| 8. Agua desmineralizada | 25. Rotavapor R200 |
| 9. Locke de documentación | 26. Rotavapor R215 |
| 10. Desecadora 1 (crisoles) | 27. Liofilizador |
| 11. Desecadora 2 (proyectos) | 28. Campana de extracción de gases |
| 12. Desecadora 3 (tesis y seminarios) | 29. Balanza de humedad |
| 13. Botiquín | 30. Balanza semi analítica |
| 14. Lava ojos | 31. Semi analítica xs-2100 |
| 15. Soporte | 32. Lavamanos |
| 16. Horno de secado | 33. Horno desecador |
| 17. Mufla | |

Figura No. A1.2 Cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA



Figura No. A1-3 Alimentación de energía eléctrica de LIPROTAT



Figura No. A1-4 Drenaje continuo



Figura No. A1-5 Bomba



Figura No. A1-6 Filtro generador de agua desmineralizada



Figura No. A1-7 Panel de control





DESVIACIONES

Durante la calificación de instalación se evidenciaron las siguientes desviaciones.

1. La cámara se encontraba en contacto directo con el sol.
2. La humedad no alcanzaba las condiciones programadas, razón por la que se solicitó un diagnóstico por parte del proveedor, quien recomendó el cambio de electroválvula y aspersores para el correcto funcionamiento de la cámara; además evidenció que el flujo de agua en el filtro se encontraba al revés.

JUSTIFICACIÓN DE ACEPTACIÓN

Por motivos de presupuesto y a solicitud de Gerencia, se procedió a calificar la cámara sin el mantenimiento correctivo recomendado por el proveedor.

IMPACTO SOBRE LA OPERACIÓN

La electroválvula es una válvula electromecánica, diseñada para controlar el paso de un fluido por un conducto o tubería, mientras que los aspersores están diseñados para permitir el paso de dicho fluido. Si los dos componentes fallan, la humedad y su homogeneidad dentro de la cámara podría verse afectada.

ACCIONES CORRECTIVAS

Las ventanas se cubrieron con papel craft para evitar el contacto directo del sol con la cámara de estabilidad.

El proveedor efectuó el diagnóstico y mantenimiento correctivo de la bomba de agua, cambio el filtro, y corrigió el flujo de mangueras; sin embargo, recomendó el cambio de electroválvula y aspersores.

Figura No. A1-8 Ventanas cubiertas con papel craft





Figura No. A1-9 Recibo de trabajo efectuado por el proveedor

SERPROMA SOLICITUD DE TRABAJO N° 4098

EMPRESA: USAC - Farmacia FECHA: 8-03-18
DIRECCION: _____ TELEFONO: _____
PERSONA QUE LO SOLICITA: Nereyda Marroquin

TRABAJO REQUERIDO

FABRICACION:	<input type="checkbox"/>	GARANTIA:	<input type="checkbox"/>	INSTALACION:	<input type="checkbox"/>
REPARACION:	<input checked="" type="checkbox"/>	MANTENIMIENTO:	<input type="checkbox"/>	OTROS:	<input type="checkbox"/>

DESCRIPCION: Cámara de estabilidad marca Prem Lab
Problemas RH, se cambio filtro intercambiador, bomba
de agua, 2015

NOTAS se necesita cambio electroválvula y aspersores
y mantenimiento.

ENTREGADO A _____

CONCLUSIONES

El mantenimiento correctivo de la bomba de agua, cambio del filtro, y corrección del flujo de mangueras no garantizan la uniformidad de humedad relativa dentro de la cámara de estabilidad. Se aprueba la calificación de instalación y procede a la calificación de operación a solicitud de la gerencia de laboratorio.



ANEXO 2

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

Protocolo de calificación # 2

Título: Calificación de operación de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA

-LIPRONAT-
Página 2 de 16



Protocolo redactado por: Zandra Lorena Argueta Escobar
Aprobado por Licda. Aylín Santizo Fecha: _____
Aprobado por Licda. Nereida Marroquin Fecha: _____

OBJETIVO

Asegurar que la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA opere correctamente de acuerdo a las especificaciones proporcionadas por el manual del proveedor. Registrar los datos que demuestran que opera según lo previsto.

ALCANCE

Deberá efectuarse en el momento de la instalación, modificación o cambio de ubicación. Después de haber efectuado la calificación de instalación.

RESPONSABILIDAD

La persona encargada de operar el equipo efectuará la calificación, registrará los datos y posteriormente redactar el informe de desviaciones y de calificación operativa.

El encargado del laboratorio verificará los registros y vigilara el estudio. Examinará y aprobará el protocolo de la calificación de operación

VIGENCIA

El protocolo de operación de instalación se encontrara vigente hasta que se elabore otro que lo sustituya o que se modifiquen sus componentes.

MATERIALES, EQUIPO, DOCUMENTOS

1. Materiales o suministros necesarios para efectuar la calificación operativa
 - 1.1 Termohigrómetro calibrado Código: LIP-E-001
 - 1.2 Certificación de calibración de termohigrómetro Código: NA.
2. Los PEO'S y las hojas de datos de las operaciones normales del quipo sometido a prueba.
3. Registros de capacitación en los que se compruebe que el personal de laboratorio ha sido capacitado.
4. Manual del equipo



PROCEDIMIENTO

Nota: el siguiente procedimiento toma en cuenta los puntos de control en la figura No.A2- 1

1. Determinar la temperatura y humedad inicial, con el equipo apagado y limpio. Programar el termohigrómetro para que registre ambas variables durante 22 horas cada cinco segundos.
2. Determinar si la cámara climática llega a la temperatura y humedad establecida por el operario en 120 minutos tras haber encendido la cámara, mediante 10 mediciones de encendido y apagado. **NOTA:** Entre cada toma se dejará enfriar la cámara para que llegue su una temperatura y humedad inicial
3. Determinar el tiempo requerido para que la cámara regrese a la temperatura y humedad establecida luego de haber sido apagada y encendida durante un minuto, simulando un corte de electricidad. Se deben realizar 10 mediciones para obtener datos.
4. Determinar el tiempo requerido para que la cámara regrese a la temperatura y humedad establecida luego de abrir la puerta de la misma durante un minuto. Se deben realizar 10 mediciones para obtener datos.
5. Determinar la homogeneidad de la temperatura y humedad dentro de la cámara cuando se regula en condiciones mínimas, a 25°C y 25%. Programar el termohigrómetro para que registre ambas variables durante 22 horas cada cinco segundos.
7. Determinar la homogeneidad de la temperatura y humedad dentro de la cámara cuando se regula en condiciones máximas, a 50°C y 90%. (apagar el sistema de refrigeración). Programar el termohigrómetro para que registre ambas variables durante 22 horas cada cinco segundos.
8. Registrar todos los datos obtenidos, incluyendo desviaciones.
9. Para interpretar qué tan dispersos están los datos con respecto a la media, calcular desviación estándar (σ) Mientras mayor sea la desviación estándar, mayor será la dispersión de los datos.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{N}} = \sqrt{\frac{(X_1 - \bar{X})^2 + (X_2 - \bar{X})^2 + \dots + (X_n - \bar{X})^2}{N}}$$

- N= Tamaño de la muestra
- X= Variable
- \bar{X} = Media aritmética

10. Determinar la Incertidumbre (σ_m) para obtener un parámetro asociado con el resultado de una medición, que caracteriza la dispersión de los valores que se podrían atribuir razonablemente al mensurando.

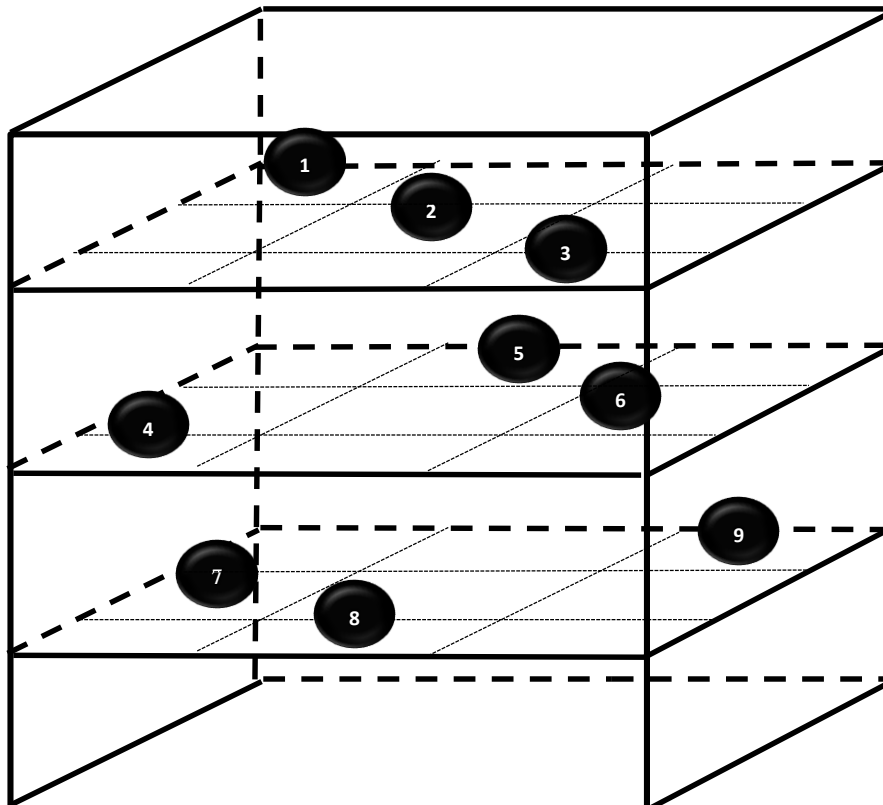
$$\sigma_m = \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$$

σ = Desviación estándar

N= Tamaño de la muestra

11. Determinar el coeficiente de variación (CV) como medida de dispersión para describir la cantidad de variabilidad en relación con la media. Puesto que el coeficiente de variación no se basa en unidades, se puede utilizar en lugar de la desviación estándar para comparar la dispersión de los conjuntos de datos que tienen diferentes unidades o diferentes medias.
12. Preparar un informe de calificación operativa: éste debe incluir la fecha de inicio del estudio; fecha de finalización; observaciones; problemas encontrados; integridad de la información reunida; resumen de los informes de desviación; resultados de las pruebas de control/alarma; datos de muestra, si es adecuado; ubicación de los datos originales; otra información pertinente para el estudio; y las conclusiones sobre la validez de las operaciones del equipo.
13. Preparar un informe de desviaciones que incluya la justificación de la aceptación y el impacto sobre la operación
14. Presentar el informe al coordinador del laboratorio para su examen y aprobación

Figura No.A2- 1 Puntos de control



**PREPARACIÓN**

1. Procedimiento Estándar de Operación de uso, limpieza y mantenimiento de la Cámara de Estabilidad PREMLAB CC13WSRA.
 - 1.1 Código: LIP-001
 - 1.2 Ubicación: LIPRONAT
 - 1.3 Fecha de Aprobación

RESULTADOS**Tabla No. A2-1** Calibración del termohigrómetro

En la Tabla No. A2-2 evidencia el proceso de calibración del termohigrómetro fue concluido exitosamente, y que el equipo es apto para su uso. El promedio de corrección de °C y %HR posteriormente se utilizará para determinar el valor real medido por el termohigrómetro en la fase operativa y de funcionamiento. Se adjunta certificado, ver anexo 5.

TEMPERATURA			HUMEDAD		
Instrumento °C	Corrección °C	Incertidumbre °C	Instrumento %HR	Corrección %HR	Incertidumbre %HR
10.1	-0.1	±1.0	32	-2	±3
20.2	-0.2	±1.0	41	-1	±3
30.1	-0.1	±1.0	51	-1	±3
Ḳ corrección °C:	-0.133°C		Ḳ corrección %HR	1.33 %	

Protocolo de calificación # 2

Título: Calificación de operación de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA

-LIPRONAT-
Página 6 de 16



Tabla No. A2-2 Temperatura y humedad inicial, sin programar condiciones

En la Tabla No. A2-2 se muestra el promedio de datos de cada hora, el termohigrómetro se programó para registrar datos cada minuto. Se corrigió el error del termohigrómetro (-0.133°C y -1.33 %) en los valores de temperatura y humedad inicial. Los valores de la tabla ya están corregidos. Los datos registrados en la presente tabla corresponden a la temperatura y humedad dentro de la cámara apagada y cerrada.

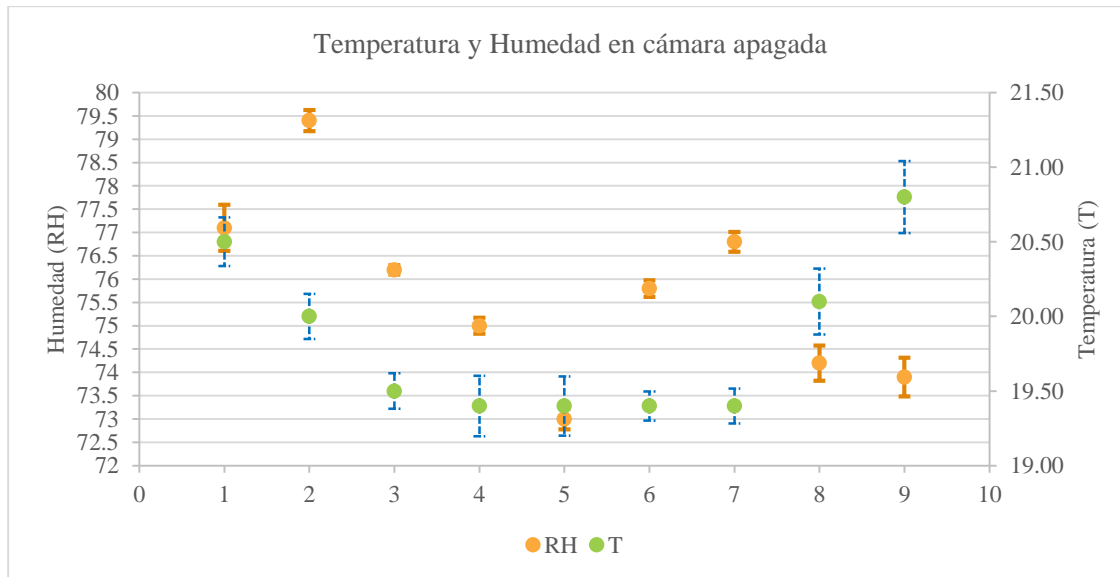
σ_m	\bar{X}	17:00	16:00	15:00	14:00	13:00	12:00	11:00	10:00	09:00	08:00	Punto	
												1	2
												T °C	HR%
0.49	20.5	21.1	21.1	21.0	20.9	20.6	20.2	20.1	19.9	19.7	20.4	20.4	72.8
0.15	77.1	77.2	77.2	77.2	77.2	77.6	78.0	78.1	78.1	77.5	72.8	72.8	72.8
0.23	20.0	20.7	20.5	20.3	20.2	20.0	19.7	19.6	19.5	19.4	19.4	19.4	79.9
0.12	79.4	78.2	78.6	78.9	79.0	79.3	79.8	80.1	80.3	80.1	79.9	79.9	79.9
0.10	19.5	20.0	19.9	19.9	19.7	19.6	19.4	19.3	19.2	19.0	19.0	19.0	75.7
0.20	76.2	76.3	76.3	76.3	76.3	76.3	76.3	76.4	76.4	75.5	75.7	75.7	75.7
0.17	19.4	20.3	20.1	19.9	19.7	19.5	19.1	19.0	18.8	18.6	18.5	18.5	74.7
0.20	75.0	74.3	74.3	74.6	74.8	75.0	75.4	75.6	75.7	75.6	74.7	74.7	74.7
0.22	19.4	20.3	20.1	20.0	19.8	19.6	19.1	18.9	18.8	18.7	18.7	18.7	73.4
0.10	73.0	72.0	72.2	72.3	72.6	72.9	73.5	73.8	73.9	73.6	73.4	73.4	73.4
0.18	19.4	19.9	19.8	19.7	19.5	19.4	19.2	19.2	19.1	19.1	19.1	19.1	76.3
0.12	75.8	74.9	75.1	75.3	75.6	75.9	76.2	76.3	76.3	76.4	76.3	76.3	76.3
0.21	19.4	20.0	19.8	19.7	19.5	19.4	19.2	19.1	19.0	19.0	19.0	19.0	77.4
0.22	76.8	75.6	75.9	76.2	76.5	76.8	77.1	77.3	77.4	77.4	77.4	77.4	77.4
0.38	20.1	21.1	20.9	20.7	20.5	20.3	19.7	19.5	19.4	19.2	19.5	19.5	73.6
0.24	74.2	72.6	73.0	73.4	73.6	73.9	75.0	75.5	75.7	75.9	73.6	73.6	73.6
0.42	20.8	21.9	21.7	21.5	21.3	21.0	20.5	20.3	20.1	19.9	19.9	19.9	75.1
0.49	73.9	72.2	72.4	72.6	72.9	73.6	74.6	75.0	75.3	75.5	75.1	75.1	75.1



Fecha	07/02/2018	08/02/2018	09/02/2018	12/02/2018	13/02/2018	14/02/2018	15/02/2018	16/02/2018	19/02/2018
-------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

\bar{X} = Promedio total/ σ_m Incertidumbre. Fecha de inicio: 07/02/2018 Fecha de finalización: 19/02/2018

Gráfica No. A2-1 Temperatura y humedad inicial en cámara apagada, sin programar condiciones
 La Gráfica representa la media de las mediciones de la Tabla No. A2-2 , incluyendo las correspondientes incertidumbres. Se evidencia que el punto 6 posee menor variabilidad de temperatura y que el punto 3 posee menor variabilidad de humedad mientras la cámara se encuentra apagada. Los puntos 9 y 1 presentan mayor variabilidad de temperatura y humedad respectivamente.



El termohigrómetro tipo datalogger utilizado en el estudio posee una incertidumbre de $\pm 1^\circ\text{C}$ y $\pm 3\% \text{HR}$, por lo que inicialmente se establecieron estos valores como la tolerancia permitida. La incertidumbre calculada en base a los datos registrados y resultados estadísticos de la calificación de operación se encuentran debajo de la variación de datos planteada por el fabricante ($\pm 0.5^\circ\text{C}$ y $\pm 2\% \text{HR}$), sin embargo, al programar la cámara en condiciones operacionales (mínimas y máximas) se evidenció que la mayoría de los puntos se encontraban fuera de la tolerancia



inicialmente permitida, razón por la que se amplió a un rango de +/- 2°C +/- 5% HR para el resto del estudio. Los valores propuestos son establecidos por el RTCA 11.01.04:10 de estudios de estabilidad, permitiendo que todo estudio dentro de esta tolerancia continúe siendo válido.

Tabla No. A2-3 Tiempo en alcanzar condiciones programadas (40°C y 75% HR) tras encender la cámara

La Tabla No. A2-3 registra los minutos que tardó cada punto en cada medición para llegar a las condiciones programadas, con una tolerancia de +/- 2°C para la temperatura y +/- 5% para la humedad relativa. El termohigrómetro registró datos cada 5 segundos a partir del promedio de la temperatura inicial del punto determinada en la tabla No. 6. Las mediciones marcadas con “X” corresponden a aquellas que no alcanzaron las condiciones programadas en un período menor de 120 minutos. Los puntos 2,3,6,7,8 y 9 alcanzaron las condiciones de temperatura, y los puntos 2,3,4,6,7 y 9 alcanzaron las condiciones de humedad. Ninguno de los puntos alcanzó las condiciones programadas bajo la tolerancia definida por inicialmente (+/-1°C y +/-3%RH).

PUNTO		No. De mediciones										X̄	Fecha
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
1	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	20/02/2018
	H	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
2	T	21.59	19.03	20.71	21.33	22.4	21.42	23.12	22.31	22.4	23.22	21.9	21/02/2018
	H	11.14	13.23	11.32	12.01	11.01	11.22	12.54	11.26	11.44	10.99	11.4	
3	T	15.16	13.12	16.51	14.01	13.42	13.91	12.97	13.05	13.56	14.31	14.5	22/02/2018
	H	7.08	6.11	6.71	6.73	7.97	6.55	7.01	6.31	5.91	7.00	6.5	
4	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	23/02/2018
	H	10.21	10.66	11.52	8.41	12.01	11.49	12.96	10.42	10.89	13.02	11.5	
5	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	26/02/2018
	H	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
6	T	18.2	18.6	17.9	18.9	19	19.5	19.1	17.2	20	17.9	18.6	27/02/2018
	H	8.3	9	9.5	7.9	10.1	11.3	9.9	8	9.4	8.6	9.2	
7	T	28.2	27.2	27.4	25.0	26.0	27.5	28.5	28.3	28.7	28.9	28.2	28/02/2018
	H	16.2	16.9	15.0	16.0	17.0	16.4	18.4	16.0	17.2	18.0	16.4	
8	T	20	20.0	21.8	21.9	19.7	21.7	20.4	18.0	20.9	22.9	20.7	01/03/2018
	H	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
9	T	36.0	35.9	35.3	30.4	31.2	31.9	37.2	38.0	39.2	35.0	31.9	02/03/2018
	H	16.4	15.7	15.9	15.0	16.4	16.0	17.5	18.6	17.0	17.3	16.6	

Fecha de inicio: 20/02/2018 /Fecha de finalización: 02/03/2018

Protocolo de calificación # 2

Título: Calificación de operación de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA

-LIPRONAT-
Página 10 de 16



9	T	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	X
	H	10.5	9.1	11.4	9.3	10.2	10.8	9.6	11.1	10.9	10.8	10.37

Fecha de inicio:16/03/2018/ Fecha de finalización: 07/04/2018

Tabla No. A2-5 Simulación de corte eléctrico, tiempo en regresar a condiciones establecidas
Los datos registrados en la presente tabla corresponden a los minutos que tardó la cámara en alcanzar las condiciones programadas 40+/-2°C y 75+/- 5%HR, (condiciones definidas en el RTCA 11.01.04:10) tras la simulación de corte eléctrico ce un minuto de duración. Los puntos identificados con X corresponden a aquellos que no alcanzaron las condiciones definida por el RTCA 11.01.01:10, ni mantuvieron la tolerancia descrita. Los datos identificados con NS corresponden a aquellos que no superaron dicha tolerancia, es decir, que no superaron el parámetro definido, la temperatura y humedad del punto 2 presentan mayor robustez durante el simulacro de corte. Ninguno de los puntos alcanzó las condiciones programadas bajo la tolerancia definida inicialmente (+/-1°C y +/-3%RH).

PUNTO		No. De mediciones										X̄
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	H	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2	T	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	H	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
3	T	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	H	5.1	5.3	4.9	4.8	5.1	5.2	5.6	4.2	4.4	5.5	5.01
4	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	H	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
5	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	H	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
6	T	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	H	NS	6.1	NS	NS	NS	NS	NS	6.2	NS	6.0	6.1
7	T	NS	5.2	NS	NS	NS	NS	NS	NS	5.0	NS	5.1

Protocolo de calificación # 2

Título: Calificación de operación de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA

-LIPRONAT-
Página 11 de 16



	H	8.3	7.2	7.3	5.9	4.2	4.6	4.9	7.6	6.7	7.9	6.46
8	T	20	20.0	21.8	21.9	19.7	21.7	20.4	18.0	20.9	22.9	20.7
	H	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
9	T	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	H	4.1	4.3	4	4.5	4.6	4.3	4.4	4.3	4.4	4.2	4.31

Tabla A2-6 Temperatura y Humedad en condiciones mínimas

De acuerdo a los resultados presentados en la tabla anterior, la cámara de estabilidad no alcanza las condiciones programadas bajo la tolerancia definida inicialmente, con excepción de los puntos 5 y 7 en condiciones mínimas de temperatura. Tomando en cuenta la tolerancia del RTCA 11.01.04:10, bajo operación mínima (25°C, 25%RH) los puntos 2,3,4,5,6,7 alcanzan las condiciones de temperatura y ninguno alcanza las condiciones de humedad.

Punto	1		2		3		4		5		6		7		8		9	
	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H
25C 25%HR	29.3	54.0	23.9	49.9	24.0	49.8	24.1	49.0	24.7	39.3	23.4	49.2	24.5	48.9	23.7	54.3	22.4	53.4
	28.5	55.6	23.9	50.0	23.7	50.3	24.0	49.7	24.7	38.9	23.3	49.2	24.3	48.9	22.8	52.5	22.4	53.3
	28.9	53.4	23.9	49.8	23.8	50.6	24.0	50.1	24.6	38.7	23.3	49.4	24.3	48.2	22.8	49.9	22.4	52.8
	28.9	53.2	23.9	49.5	23.8	50.6	23.9	50.0	24.8	38.5	23.2	49.2	24.4	48.4	22.8	48.3	22.4	53.0
	28.8	53.1	23.9	49.4	23.7	50.7	23.9	50.0	24.7	38.7	23.2	49.6	24.3	48.3	22.9	47.4	22.4	52.8
	28.8	53.2	24.0	49.6	23.7	50.6	23.9	50.4	24.7	38.8	23.2	49.3	24.3	48.4	22.9	46.9	22.3	53.5
	28.9	53.3	23.9	49.4	23.7	50.8	23.9	50.5	24.7	38.8	23.2	49.3	24.3	48.5	22.9	46.7	22.3	53.9
	28.8	53.2	24.0	49.4	23.7	50.6	23.9	50.4	24.7	39.2	23.2	49.4	24.3	48.3	22.9	46.6	22.4	53.7
	28.7	53.0	23.9	49.5	23.7	50.6	23.9	50.1	24.6	39.4	23.2	49.4	24.3	48.4	22.9	47.1	22.4	54.1
	28.7	53.0	23.9	49.6	23.7	50.4	23.9	50.0	24.7	39.5	23.2	49.4	24.3	48.4	22.9	48.8	22.4	53.9
	28.8	53.2	23.9	49.5	23.7	50.3	23.9	50.2	24.7	39.8	23.2	49.5	24.3	48.3	22.9	49.8	22.4	54.0
	28.7	53.0	23.9	49.5	23.7	49.9	23.9	50.0	24.7	39.9	23.2	49.7	24.3	48.3	22.9	50.6	22.4	54.2
	28.7	52.8	23.9	49.7	23.7	50.1	23.9	49.9	24.7	39.9	23.2	50.1	24.3	48.4	22.9	51.0	22.4	54.1
	28.6	53.0	23.9	49.6	23.6	49.9	23.8	49.8	24.7	40.1	23.2	50.1	24.3	48.3	22.8	51.0	22.4	54.0
	28.7	52.8	23.8	49.5	23.6	50.3	23.9	49.9	24.7	40.1	23.2	49.9	24.3	48.1	22.9	51.4	22.4	54.1
	28.7	52.9	23.9	49.7	23.6	50.2	23.9	50.1	24.7	40.0	23.2	50.0	24.3	48.4	22.9	51.6	22.4	54.1
	28.6	53.2	23.9	49.9	23.6	50.1	23.9	49.8	24.7	40.0	23.3	50.1	24.3	48.0	22.9	51.7	22.4	54.3
	28.6	53.3	23.9	49.6	23.7	50.5	23.9	49.5	24.6	40.1	23.3	50.3	24.2	48.1	22.9	52.2	22.4	54.0
	28.6	53.3	23.8	49.8	23.6	50.5	23.9	49.5	24.7	40.2	23.2	50.3	24.3	48.1	22.8	52.5	22.4	54.0
	28.6	53.0	23.9	49.6	23.6	50.2	23.9	49.8	24.7	40.1	23.2	50.1	24.3	48.1	22.9	51.5	22.4	54.1
28.6	53.1	23.9	50.0	23.6	50.8	23.8	49.3	24.7	40.6	23.2	50.3	24.3	47.3	22.9	52.6	22.4	54.0	

Protocolo de calificación # 2

Título: Calificación de operación de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA

-LIPRONAT-

Página 12 de 16



28.6	52.7	23.9	49.8	23.6	50.5	23.9	49.4	24.7	40.9	23.2	50.3	24.2	46.9	22.8	52.2	22.4	53.9	
28.6	52.9	23.8	49.7	23.7	50.9	23.9	49.7	24.7	41.1	23.2	50.1	24.2	47.1	22.8	52.4	22.4	53.8	
28.5	53.1	23.9	49.9	23.6	51.0	23.9	49.4	24.7	41.4	23.2	50.4	24.3	46.8	22.9	52.0	22.4	53.9	
28.6	53.0	23.8	49.8	23.6	51.1	23.8	49.4	24.7	41.7	23.2	50.4	24.2	46.9	22.9	52.0	22.4	54.0	
28.6	52.6	23.9	50.1	23.6	51.1	23.8	49.4	24.7	41.8	23.2	50.5	24.2	46.8	22.9	52.0	22.4	53.9	
28.5	52.3	23.9	49.6	23.6	51.2	23.8	49.5	24.7	42.2	23.2	50.7	24.2	46.4	22.9	52.0	22.4	54.0	
28.5	52.0	23.8	49.9	23.7	51.1	23.8	49.6	24.8	42.3	23.2	50.5	24.2	46.4	22.9	51.8	22.4	54.0	
28.5	51.6	23.8	49.4	23.6	50.8	23.8	49.6	24.7	43.8	23.2	50.7	24.2	46.5	22.9	51.6	22.4	53.8	
28.5	50.7	23.8	49.5	23.6	50.9	23.9	49.6	24.7	44.6	23.2	50.6	24.2	46.5	22.9	51.6	22.4	53.9	
28.5	49.5	23.8	49.6	23.6	51.0	23.8	49.6	24.7	45.1	23.2	50.9	24.2	46.6	22.9	51.9	22.4	53.6	
28.4	47.4	23.8	49.6	23.6	50.8	23.9	49.8	24.7	45.3	23.2	50.7	24.3	46.5	22.8	51.5	22.4	53.6	
28.4	45.6	23.8	49.5	23.7	50.9	23.8	49.6	24.7	45.3	23.2	50.6	24.3	46.4	22.8	51.4	22.4	53.7	
28.4	44.5	23.7	49.4	23.6	50.7	24.7	61.0	24.7	45.8	23.2	50.5	24.2	46.2	22.8	51.6	22.4	53.6	
28.4	43.4	23.8	49.7	23.6	50.8	24.9	53.3	24.6	45.7	23.2	50.4	24.2	46.2	22.9	51.9	22.4	53.6	
28.4	42.7	23.8	49.4	23.5	50.7	23.9	52.9	24.7	45.9	23.2	50.3	24.2	46.0	22.8	52.0	22.4	53.7	
28.4	42.0	23.8	49.7	23.6	50.7	23.8	52.5	24.6	45.6	23.2	50.3	24.2	46.0	22.9	52.1	22.4	53.5	
28.4	41.5	23.7	49.5	23.5	50.7	23.8	52.4	24.6	45.8	23.1	50.1	24.2	46.1	22.9	52.2	22.4	53.7	
28.3	41.4	23.7	49.5	23.6	50.8	23.8	51.9	24.6	45.7	23.2	50.3	24.2	46.1	22.8	51.8	22.3	53.8	
28.3	41.3	23.7	49.4	23.6	50.6	23.8	51.5	24.6	45.4	23.2	50.4	24.3	46.3	22.9	52.0	22.4	53.6	
28.4	41.2	23.8	49.7	23.6	50.8	23.7	50.9	24.6	45.5	23.1	50.6	24.3	46.2	22.9	52.0	22.4	53.9	
28.5	40.8	23.8	49.7	23.6	50.5	23.7	50.3	24.6	45.6	23.2	50.5	24.2	46.3	22.9	52.0	22.4	53.7	
28.5	40.7	23.8	49.6	23.5	50.4	23.7	49.9	24.6	45.6	23.2	50.7	24.3	46.3	22.9	51.9	22.3	53.8	
28.4	40.7	23.8	49.7	23.6	50.6	23.8	49.8	24.7	45.6	23.2	50.6	24.3	46.5	22.9	51.6	22.4	53.5	
28.4	40.5	23.8	49.8	23.6	50.2	23.8	49.6	24.6	45.5	23.1	50.3	24.2	46.4	22.9	51.8	22.4	53.7	
\bar{X}	28.60	49.6	23.8	49.6	23.6	50.6	23.9	50.4	24.7	42.1	23.2	50.1	24.3	47.3	22.9	51.1	22.4	53.8
σ	0.19	5.04	0.07	0.18	0.08	0.33	0.20	1.86	0.05	2.73	0.04	0.49	0.06	0.97	0.13	1.76	0.03	0.32
CV	0.01	0.10	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.04	0.00	0.06	0.00	0.01	0.00	0.02	0.01	0.03	0.00	0.01
σ_m	0.03	0.76	0.01	0.03	0.01	0.05	0.03	0.28	0.01	0.41	0.01	0.07	0.01	0.15	0.02	0.26	0.00	0.05
MIN	28.3	40.5	23.7	49.4	23.5	49.8	23.7	49	24.6	38.5	23.1	49.2	24.2	46	22.8	46.6	22.3	52.8
MAX	29.3	55.6	24	50.1	24	51.2	24.9	61	24.8	45.9	23.4	50.9	24.5	48.9	23.7	54.3	22.4	54.3

Fecha de inicio: 19/04/2018/ Fecha de finalización: 02/05/2018



Tabla No. A2-7 Temperatura y Humedad en condiciones máximas

De acuerdo a los resultados presentados en la tabla anterior, la cámara de estabilidad no alcanza las condiciones programadas bajo la tolerancia definida inicialmente, con excepción de los puntos 2,3 y 9 en condiciones máximas de humedad. Tomando en cuenta la tolerancia del RTCA 11.01.04:10, bajo operación máxima (50°C y 90%RH) los puntos 2,3,5 alcanza las condiciones de húmedas y ninguno alcanza las condiciones de temperatura.

Los resultados estadísticos de la tabla anterior evidencian que los coeficientes de variación de la temperatura son menores a los de la humedad, lo que demuestra la primera variable es más estable y robusta que la segunda, en todos los puntos, tanto en condiciones mínimas como máximas. La incertidumbre de ambas variables en cada punto de la cámara evidencia que las mediciones presentan poca dispersión entre sí. Los valores mínimos y máximos registrados de ambas variables en ambas condiciones evidencian que tanto la temperatura como la humedad dentro de la cámara no son suficientemente homogéneas pues hay puntos que superan la tolerancia definida inicialmente y por el RTCA 11.01.04:10

PUNTO	1		2		3		4		5		6		7		8		9	
Criterio	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H
50°C y 90%HR	53.1	82.3	51.8	88.2	51.4	92.0	51.6	94.7	53.1	91.1	50.4	98.2	50.2	92.0	51.2	89.4	52.2	94.4
	53.1	82.6	51.8	88.3	51.2	91.0	50.9	94.5	53.4	92.1	51.0	96.7	51.3	91.6	53.0	88.0	53.6	91.2
	52.9	83.7	51.9	88.4	51.1	90.9	51.1	94.3	52.9	89.7	51.6	98.9	52.2	90.8	53.1	86.1	53.5	90.5
	52.7	84.5	51.9	88.3	51.1	91.0	51.3	93.9	53.1	88.4	52.1	97.8	51.9	89.7	53.3	90.4	53.4	91.5
	53.2	83.2	51.9	88.4	51.1	91.2	51.2	93.4	53.1	87.9	52.3	96.0	51.3	96.0	54.4	90.9	53.6	90.7
	53.2	84.1	52.0	88.6	51.2	91.5	51.4	93.5	52.9	93.2	52.4	95.0	52.0	97.4	54.7	89.0	53.6	90.5
	53.1	84.3	52.1	88.6	51.6	91.5	51.4	93.7	53.0	91.2	52.4	94.3	52.3	95.1	54.6	88.8	53.5	90.3
	53.1	83.9	52.0	88.4	51.7	91.0	52.1	94.8	52.9	89.0	52.2	93.9	52.4	93.6	54.4	88.8	52.7	90.2
	53.0	84.1	52.1	88.6	51.8	91.0	51.4	93.9	53.1	88.6	52.2	93.9	52.4	93.1	54.1	89.1	52.5	90.8
	52.8	84.7	51.9	88.5	51.8	91.0	51.3	93.6	53.0	88.4	52.2	93.9	52.4	92.2	54.0	88.8	52.5	90.8
	52.9	84.4	51.8	88.6	51.6	91.7	51.4	93.8	53.0	93.2	52.3	94.0	52.3	91.9	53.8	88.9	52.4	91.0
	53.1	84.1	51.8	88.7	51.3	91.3	51.5	93.4	53.2	90.4	52.2	93.7	52.2	91.2	53.9	89.0	52.5	91.0
	52.8	85.0	51.8	88.6	51.2	90.9	51.5	92.9	52.8	92.5	52.1	93.7	52.1	90.9	53.9	88.9	52.5	91.2
	52.9	84.5	51.9	88.9	51.1	91.0	51.6	93.1	53.1	92.8	52.2	93.8	52.1	90.6	53.8	89.1	52.6	91.2
	52.7	84.4	51.9	88.9	51.1	91.0	51.7	93.0	52.9	90.6	52.2	93.8	52.1	90.4	53.7	89.3	53.2	92.6
	52.8	84.6	51.9	88.9	51.2	91.3	51.8	92.7	53.0	89.1	52.1	93.8	52.0	90.3	53.7	89.3	53.0	91.0
	52.7	84.9	51.8	88.9	51.3	91.7	51.7	92.9	52.7	90.3	51.9	94.1	52.0	90.3	53.8	89.1	52.6	91.2
	52.5	85.1	51.7	88.9	51.7	91.1	51.7	92.7	53.1	93.9	51.6	94.9	52.1	90.1	53.6	88.1	52.5	91.4
52.7	84.2	51.8	89.1	51.8	91.0	51.7	92.2	52.9	91.4	51.4	95.1	52.2	90.7	53.1	87.4	52.6	92.4	

Protocolo de calificación # 2

Título: Calificación de operación de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA

-LIPRONAT-
Página 14 de 16



52.8	84.6	51.8	88.9	51.4	91.2	51.6	93.0	53.0	91.2	51.9	94.2	52.1	90.5	53.7	89.1	52.7	91.5	
52.7	84.5	51.9	89.2	51.8	91.0	51.9	93.1	52.6	93.3	51.2	95.0	52.3	90.7	54.1	91.6	52.6	91.4	
52.8	83.9	51.8	89.1	51.8	90.9	51.7	92.9	52.9	92.5	51.2	94.9	52.4	90.2	54.1	90.5	52.6	91.7	
52.8	84.2	51.8	89.2	51.9	91.3	51.8	92.6	52.9	90.4	51.1	94.8	52.3	90.2	53.9	89.6	52.7	92.9	
52.6	85.1	51.8	89.3	51.9	91.1	51.9	95.4	52.7	91.8	51.0	94.7	52.2	90.2	53.6	89.7	53.0	92.1	
52.7	84.9	51.7	89.3	52.0	92.2	51.9	97.2	53.0	93.8	51.0	94.5	52.3	90.4	53.4	90.1	53.3	92.7	
52.7	85.2	51.8	89.3	52.7	91.8	51.4	97.6	52.7	91.8	51.1	94.5	52.4	90.2	52.6	93.4	53.3	92.4	
52.4	86.6	51.8	89.5	52.3	91.1	50.5	97.3	52.9	92.8	51.1	94.5	52.1	89.3	52.0	95.2	53.3	92.7	
52.4	86.2	51.9	89.6	52.0	91.4	50.5	97.3	52.5	91.8	51.2	93.3	51.4	95.0	51.7	95.5	52.9	91.8	
52.5	86.0	51.8	89.7	51.9	91.7	51.0	97.9	52.1	91.3	51.6	96.5	52.1	98.1	51.6	96.2	52.9	92.9	
52.6	85.4	51.8	89.6	52.7	92.3	51.1	97.9	53.0	90.5	52.0	96.7	52.5	95.8	51.7	95.7	53.1	92.9	
52.5	86.2	51.9	89.6	53.1	93.0	50.7	97.5	53.0	88.8	52.1	95.2	52.7	94.0	51.9	94.9	52.8	92.3	
52.6	86.3	51.9	89.6	52.7	91.1	51.1	97.2	53.1	88.1	52.1	94.5	52.7	93.4	52.0	94.1	53.0	92.5	
52.4	86.6	51.8	90.9	52.1	90.9	51.2	96.5	52.7	91.1	52.0	94.2	52.7	92.8	52.2	93.3	53.0	91.9	
52.6	85.6	52.5	91.1	51.8	91.6	51.2	96.2	53.2	92.1	51.9	93.8	52.6	91.9	52.3	92.6	52.7	90.4	
52.5	86.3	52.2	89.8	51.7	91.8	51.3	95.8	52.9	89.8	51.8	93.6	52.5	91.6	52.3	92.1	52.3	91.7	
52.8	86.4	52.0	89.7	51.9	91.4	51.7	97.2	53.1	88.5	51.6	93.5	52.4	91.3	52.3	91.9	51.7	89.3	
53.1	85.5	51.9	91.5	52.0	91.3	52.1	99.5	53.1	88.6	51.5	93.6	52.3	91.1	52.2	92.2	51.5	80.3	
53.1	85.5	52.4	91.0	51.9	91.4	51.8	99.7	52.9	91.6	51.5	94.2	52.2	91.3	52.2	92.4	51.4	91.3	
51.9	94.9	52.1	90.0	52.4	93.0	51.5	99.4	53.2	91.5	51.4	94.9	52.3	91.2	52.3	92.1	51.2	92.6	
51.8	92.4	51.9	90.2	52.9	92.5	50.7	99.1	52.9	89.7	51.3	94.7	52.4	91.4	52.4	91.6	51.1	89.7	
52.0	89.9	51.8	90.1	53.0	91.5	50.9	99.7	53.0	94.4	51.3	94.3	52.5	91.3	52.5	91.0	52.1	89.8	
52.4	87.6	51.7	90.1	52.3	90.9	51.9	99.7	52.9	91.8	51.3	94.2	52.6	90.9	52.5	90.8	53.4	92.5	
52.5	86.8	51.9	92.2	51.8	91.3	51.1	96.4	53.0	89.4	51.3	94.2	52.6	90.8	52.4	91.0	53.3	90.6	
52.5	86.8	52.5	90.8	51.7	91.8	50.5	92.0	53.1	89.2	51.3	94.1	52.4	91.2	52.5	90.6	53.1	90.6	
51.6	93.5	52.3	92.2	51.7	91.7	51.1	91.4	52.7	93.4	51.4	94.2	52.4	90.9	52.6	90.2	53.3	92.3	
\bar{X}	52.7	85.7	51.9	89.5	51.8	91.4	51.4	95.3	52.9	91.0	51.7	94.7	52.2	91.9	53.0	90.8	52.7	91.3
σ	0.36	2.51	0.19	1.01	0.53	0.52	0.41	2.46	0.21	1.76	0.49	1.23	0.43	2.03	0.92	2.33	0.62	1.94
CV	0.01	0.03	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.03	0.00	0.02	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.03	0.01	0.02
σ_m	0.05	0.38	0.03	0.15	0.08	0.08	0.06	0.37	0.03	0.27	0.07	0.19	0.06	0.31	0.14	0.35	0.09	0.29
MIN	51.6	82.3	51.7	88.2	51.1	90.9	50.5	91.4	52.1	87.9	50.4	93.3	50.2	89.3	51.2	86.1	51.1	80.3
MAX	53.2	94.9	52.5	92.2	53.1	93.0	52.1	99.7	53.4	94.4	52.4	98.9	52.7	98.1	54.7	96.2	53.6	94.4

Fecha de inicio: 03/05/2018/ Fecha de finalización: 17/05/2018

DESVIACIONES

- Debido a que únicamente los puntos 5 y 7 mantuvieron la tolerancia definida inicialmente para temperatura mínima (+/-1°C) y los puntos 2,3,9 para humedad máxima (+/-3%HR) se amplió a +/-2°C +/-5%HR, condiciones definidas por el RTCA 11.01.04:10.



2. Los puntos 1,4,5 no alcanzan las condiciones programadas ni se encuentran dentro de la tolerancia permitida de temperatura tras ser sometida a los retos operacionales: simulación de corte eléctrico y apertura de puerta durante un minuto a 40°C
3. Los puntos 1,5 y 8 no alcanzan las condiciones programadas ni se encuentran dentro de la tolerancia permitida de humedad tras ser sometida a los retos operacionales: simulación de corte eléctrico y apertura de puerta durante un minuto a 75% HR
4. En condiciones mínimas de temperatura, a 25°C, el punto 1 supera la tolerancia establecida. Los puntos 8 y 9 se encuentran por debajo de la misma. En condiciones mínimas de humedad, a 25% HR, ninguno de los puntos alcanza el valor programado ni se encuentra dentro de la tolerancia aceptada.
5. En condiciones máximas de temperatura, a 50°C, ninguno de los puntos alcanza el valor programado ni se encuentra dentro de la tolerancia aceptada. En condiciones máximas de humedad, los puntos 1,4,6,7,8,9 no alcanzan el valor programado ni se encuentran dentro de la tolerancia aceptada,

JUSTIFICACIÓN DE ACEPTACIÓN

1. Los valores propuestos para la ampliación de rangos de tolerancia son establecidos por el RTCA 11.01.04:10 de estudios de estabilidad, permitiendo que todo estudio dentro de esta tolerancia continúe siendo válido.
2. Se acepta la calificación de operación de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA tras retos operacionales debido a que los puntos 2,3,6,7,8,9 alcanzan el valor programado de temperatura y mantienen la tolerancia aceptada de temperatura y los puntos 2,3,4,6,7,9 alcanzan el valor programado de temperatura y mantienen la tolerancia aceptada de humedad. Tras dichos retos, se evidenció que ninguno supera las 24 horas en recuperar las condiciones programadas. El manual de usuario no describe en cuanto tiempo las condiciones se recuperan tras los retos operacionales a los que se sometió la cámara, sin embargo, de acuerdo a la ICH Q1A el período permitido en el que las condiciones programadas pueden superar la tolerancia aceptada es no mayor a 24 horas, de lo contrario deberán reportarse.
3. En cuanto a las desviaciones presentadas en condiciones mínimas (25°C y 25%HR) y máximas (50°C y 90%HR), se procede a aprobar el protocolo debido a que la legislación guatemalteca vigente exige que los estudios de estabilidad se lleven a cabo a 40°C y 75%HR.



CONCLUSIONES

1. Los retos operacionales a los que se sometió la cámara, apertura de puerta y simulacro de corte eléctrico, demostraron que el equipo mantiene las condiciones programadas durante un período menor a 24 horas, lo que no es significativo para afectar los resultados de todo estudio de estabilidad efectuado en los puntos evaluados. La humedad es la variable que tarda menos tiempo en recuperar las condiciones programadas inicialmente.
2. Los resultados estadísticos de la calificación de operación en condiciones mínimas demostraron que los puntos 2,3,4,5,6 y 7 alcanzan la temperatura programada y mantienen la tolerancia aceptada por el RTCA11.01.04:10, sin embargo ninguno de los puntos evaluados es capaz de alcanzar la humedad programada . Por otra parte, los resultados estadísticos en condiciones máximas demostraron que los puntos 2,3 y 5 alcanzan la humedad programada y mantienen la tolerancia aceptada por el RTCA11.01.04:10 pero que ningún punto es capaz de alcanzar la temperatura requerida

RECOMENDACIONES

1. Calificar otros puntos, además de los evaluados en el presente estudio, para determinar en qué ubicación la cámara es apta para realizar estudios de estabilidad acelerada.

Protocolo redactado por: Zandra Lorena Argueta Escobar

Aprobado por Licda. Aylin Santizo Fecha: 18/02/2019

Aprobado por Licda. Nereida Marroquin Fecha: _____



ANEXO 3

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE FUNCIONAMIENTO



Protocolo redactado por: Zandra Lorena Argueta Escobar

Aprobado por Licda. Aylin Santizo

Fecha: _____

Aprobado por Licda. Nereida Marroquin

Fecha: _____

OBJETIVO

Asegurar que la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA opere correctamente de acuerdo a las condiciones establecidas por el RTCA 11.01.04:10 para estudios de estabilidad (40°C y 75%) . Registrar los datos que demuestran que a un correcto funcionamiento.

ALCANCE

Deberá efectuarse en el momento de la instalación, modificación o cambio de ubicación. Después de haber efectuado la calificación de instalación y operación.

RESPONSABILIDAD

La persona encargada de operar el equipo efectuará la calificación, registrará los datos y posteriormente redactar el informe de desviaciones y de calificación de funcionamiento.

El encargado del laboratorio verificará los registros y vigilara el estudio. Examinará y aprobará el protocolo de la calificación de funcionamiento

VIGENCIA

El protocolo de calificación de funcionamiento se encontrara vigente hasta que se elabore otro que lo sustituya o que se modifiquen sus componentes.

MATERIALES, EQUIPO, DOCUMENTOS

1. Procedimiento Estándar de Operación de la Cámara de Estabilidad PREMLAB CC13WSRA
2. Formatos de recolección de datos (Tabla No. 3A-1)



PROCEDIMIENTO

Nota: el siguiente procedimiento toma en cuenta los mismos puntos de control de la calificación de operación

1. Programar las condiciones de la cámara según lo establece el RTCA 11.01.04:10 a 40°C y 75%
2. Registrar la temperatura y humedad cada minuto durante 22 horas por cada punto.
3. Tabular los datos y se interpretarán de la siguiente manera:
4. Para interpretar qué tan dispersos están los datos con respecto a la media, calcular desviación estándar (σ) Mientras mayor sea la desviación estándar, mayor será la dispersión de los datos.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{N}} = \sqrt{\frac{(X_1 - \bar{X})^2 + (X_2 - \bar{X})^2 + \dots + (X_n - \bar{X})^2}{N}}$$

- N= Tamaño de la muestra
- X= Variable
- \bar{X} = Media aritmética

5. Determinar la Incertidumbre (σ_m) para obtener un parámetro asociado con el resultado de una medición, que caracteriza la dispersión de los valores que se podrían atribuir razonablemente al mensurando

$$\sigma_m = \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$$

σ = Desviación estándar

N= Tamaño de la muestra

6. Determinar el coeficiente de variación (CV) como medida de dispersión para describir la cantidad de variabilidad en relación con la media. Puesto que el coeficiente de variación no se basa en unidades, se puede utilizar en lugar de la desviación estándar para comparar la dispersión de los conjuntos de datos que tienen diferentes unidades o diferentes medias.

$$CV = \frac{\sigma}{\bar{X}}$$

Σ = Desviación estándar

\bar{X} = Media aritmética



EVALUACIÓN

1. Adjuntar todos los formularios de registro de datos debidamente completados. Completar el registro de datos (Tabla No. A3-1)
3. Efectuar todos los cálculos y análisis estadísticos descritos anteriormente (Tabla No. A3-2)
4. Comparar los datos con los criterios de aceptación, correspondientes a 40°C y 75%.
5. Elaborar un Informe de calificación de funcionamiento: que incluya lo siguiente: fecha de inicio del estudio; fecha de finalización, resultados, cálculos y análisis estadístico, desviaciones, justificación de aceptación, integridad de datos, conclusiones, recomendaciones.

RESULTADOS

El termohigrómetro tipo datalogger utilizado en el estudio posee una incertidumbre de +/-1°C y +/- 3%HR, por lo que inicialmente se establecieron estos valores como la tolerancia permitida. Se evidenció que la mayoría de los puntos se encontraban fuera de la tolerancia permitida inicialmente, razón por la que se amplió a un rango de +/- 2°C +/- 5% HR para el resto del estudio. Los valores propuestos son establecidos por el RTCA 11.01.04:10 de estudios de estabilidad, permitiendo que todo estudio dentro de esta tolerancia continúe siendo válido.

Tabla No. A3-1 Calificación de funcionamiento 40°C / 75% HR

El termohigrómetro se programó para registrar datos cada 5 segundos en un período de 22 horas, los datos registrados en la tabla corresponden al promedio de cada media hora, razón por la que presentan 44 resultados, obteniendo un total de 15840 mediciones. Los datos resaltados en rojo de punto 6 y punto 7 no se tomaron en cuenta para evaluar los resultados estadísticos. Se corrigió el error del termohigrómetro (-0.133°C y -1.33 %) en los valores de temperatura y humedad inicial. Los valores de la tabla ya están corregidos. Con excepción de los puntos 2,3,9 para condiciones de humedad, ninguno de los puntos se encuentran dentro de la tolerancia inicialmente definida +/-1°C y +/-3%RH; los puntos 2,3,6,7,8,9 se encuentran dentro de +/-2°C y los puntos 2,3,4,6,7,9 se encuentran dentro de 5%HR.

Punto	1		2		3		4		5		6		7		8		9	
Criterio	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H	T	H
40°C	41.6	75.0	41.3	72.4	41.5	72.1	42.3	71.4	44.1	64.8	41.1	73.8	41.9	70.7	40.8	66.0	40.9	72.2
	41.6	74.3	41.4	72.2	41.5	72.2	42.3	70.5	44.2	65.4	41.0	73.6	41.9	71.4	41.6	66.1	40.9	72.3
75%HR	42.5	69.3	41.5	72.0	41.5	72.2	42.3	70.0	44.1	65.8	41.1	74.2	41.9	71.0	41.7	67.2	40.9	72.3
	44.2	62.6	41.5	72.3	41.5	72.5	42.4	70.5	44.2	64.7	41.0	73.8	41.9	71.1	41.7	66.7	40.9	72.0
	45.1	60.9	41.5	72.4	41.5	72.2	42.3	70.8	44.2	65.4	41.1	73.7	42.0	71.5	41.6	67.0	40.9	72.0
	45.0	61.8	41.5	72.5	41.4	72.2	42.4	70.8	44.1	65.1	41.1	74.2	42.0	71.5	41.6	66.7	40.9	72.1

Protocolo de calificación # 3

Título: Calificación de funcionamiento de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA

-LIPRONAT-

Página 5 de 8



45.5	59.1	41.4	72.2	41.4	72.6	42.3	70.8	44.2	64.3	41.1	73.1	41.9	71.2	41.7	68.1	41.0	72.1
45.9	58.4	41.4	72.2	41.4	72.5	42.4	70.6	44.1	65.3	41.0	73.2	41.9	70.1	41.7	67.4	41.0	72.0
45.7	61.2	41.4	72.5	41.4	72.4	42.2	70	44.3	64.9	41.1	73.9	41.9	71.2	41.6	67.3	41.0	72.3
45.4	60.8	41.5	72.5	41.4	72.8	42.3	70	44.2	65.4	41.1	73.9	41.9	71.5	41.6	67.5	41.0	72.7
45.7	60.4	41.4	72.6	41.4	72.6	42.3	70.2	44.2	65.0	41.1	74.0	41.9	70.4	41.7	68.0	41.0	72.2
45.2	61.7	41.4	72.7	41.4	72.5	42.2	70.7	44.2	64.6	41.1	73.6	41.9	71.0	41.8	68.3	41.1	72.3
45.4	60.8	41.4	72.5	41.4	72.7	42.3	70.4	44.1	65.4	41.0	74.0	42.0	71.7	41.8	68.5	41.1	72.3
43.7	66.1	41.4	72.7	41.4	72.5	42.3	70.8	44.1	65.4	40.9	73.0	41.9	71.1	41.8	67.6	41.0	71.6
45.0	61.2	41.4	72.3	41.4	72.2	42.3	70.7	44.2	65.0	40.9	73.6	42.0	71.6	41.9	68.4	41.0	72.4
45.8	59.1	41.4	72.6	41.4	72.5	42.4	70.3	44.1	65.1	41.0	73.6	42.0	71.5	41.8	67.8	41.1	72.0
45.3	60.4	41.4	72.5	41.4	72.5	42.2	71.4	44.1	65.1	41.0	73.0	42.1	71.4	41.8	68.2	41.0	72.2
45.8	57.4	41.4	72.8	41.4	72.4	42.3	70.3	44.1	64.5	41.1	74.0	42.1	71.3	41.8	68.0	41.1	72.0
45.0	64.1	41.3	72.6	41.4	72.5	42.3	70.3	44.0	65.3	41.0	73.9	41.9	71.9	41.7	68.2	41.1	72.2
45.2	61.3	41.4	72.6	41.4	72.5	42.3	70.6	44.1	65.1	41.0	73.7	42.0	71.7	41.8	68.1	41.1	72.1
46.0	58.6	41.3	72.8	41.5	72.1	42.4	70.3	44.1	64.9	41.0	70.1	41.6	71.6	41.7	68.3	41.1	72.4
45.1	61.6	41.4	72.2	41.5	72.3	42.3	70.1	44.0	65.0	41.1	73.6	41.3	71.4	41.8	68.1	41.1	72.0
45.6	58.1	41.4	72.0	41.5	72.4	42.3	70.0	44.0	65.0	41.0	73.4	41.0	71.3	41.9	68.4	41.1	72.5
45.7	61.1	41.5	72.2	41.5	72.3	42.3	70.8	44.1	65.2	41.1	74	40.9	71	41.9	68.5	41.2	72.8
45.5	59.3	41.5	73.7	41.4	72.3	42.2	70.8	44.1	64.4	41.1	73.6	40.8	71.7	41.9	68.4	41.1	72.6
45.6	60.5	41.5	72.5	41.4	72.3	42.4	70	44.1	65.0	41.1	73.5	40.7	71.3	42.0	68.7	41.1	72.1
45.3	61.0	41.5	72.2	41.4	72.6	42.3	70.2	44.2	64.7	41.1	74	40.7	71.4	42.0	68.7	41.1	71.7
45.6	61.0	41.4	72.2	41.4	72.3	42.3	70.6	44.2	65.1	41.1	72.9	40.8	71.8	42.0	68.4	41.1	72.8
45.4	60.2	41.4	72.5	41.4	72.6	42.3	70.8	44.2	65.1	41.1	73	40.7	71.8	42.0	67.8	41.1	72.3
45.8	57.9	41.4	72.5	41.4	72.8	42.4	70	44.2	64.8	41.1	73.7	40.7	71.5	42.0	69.0	41.1	72.1
45.7	59.5	41.4	72.4	41.4	72.5	42.3	70.0	44.2	65.1	41.2	73.7	40.8	70.4	42.0	68.1	41.2	72.0
45.7	58.8	41.4	72.7	41.4	72.6	42.3	70.4	44.3	65.1	41.3	73.8	40.7	71.5	42.0	68.5	41.2	72.7
46.0	58.8	41.4	72.7	41.4	72.4	42.3	70.1	44.3	64.8	41.3	73.4	40.7	71.8	41.9	67.8	41.2	72.0
45.1	61.9	41.4	72.5	41.4	72.6	42.3	70	44.2	65.1	41.4	73.8	40.7	70.7	41.7	67.8	41.2	72.3
45.7	58.4	41.4	72.7	41.4	72.6	42.4	70	44.1	65.5	41.4	72.8	40.8	71.3	41.8	68.9	41.2	72.7
45.7	58.4	41.4	72.5	41.4	72.7	42.3	70.9	44.2	64.7	41.4	73.4	40.8	72	41.8	68.9	41.2	72.2
44.9	63.4	41.4	72.5	41.4	72.7	42.3	70.4	44.2	64.8	40.8	73.4	40.8	71.4	42.0	68.8	41.2	71.7
45.6	59.5	41.4	72.7	41.4	72.3	42.4	71.1	44.1	65.6	40.3	71.2	40.8	71.9	41.9	68.7	41.2	72.7

Protocolo de calificación # 3

Título: Calificación de funcionamiento de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA

-LIPRONAT-

Página 6 de 8



45.7	60.5	41.4	72.6	41.5	72.2	42.4	70.2	44.2	64.9	40.0	72.3	40.8	71.8	42.0	69.3	41.2	72.5
45.1	61.2	41.4	72.7	41.5	72.2	42.4	70.5	44.1	65.1	39.7	73.0	40.9	71.7	42.0	67.7	41.2	72.1
45.6	58.7	41.4	72.7	41.5	72.4	42.4	70.5	44.2	63.7	39.5	73.7	40.8	71.5	42.0	68.6	41.2	72.3
45.6	59.2	41.4	72.7	41.5	72.3	42.3	70.9	44.0	65.2	39.3	73.9	40.8	72.3	42.1	67.9	41.2	72.5
45.4	60.9	41.4	72.3	41.4	72.3	42.3	70.1	44.1	65.4	39.2	73.8	40.8	72.5	42.0	68.5	41.2	71.9
45.4	59.0	41.4	72.4	41.4	72.2	42.3	70	44.2	65.0	39.2	73.8	40.9	73.6	42.1	69.1	41.2	72.3
45.7	60.3	41.3	72.7	41.4	72.6	42.4	70	44.2	65.1	39.2	73.7	40.8	73.3	42.0	68.3	41.2	72.1

Fecha de inicio: 18/05/2018, Fecha de finalización: 30/05/2018

CÁLCULOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**Tabla No. A3-2 Resultado estadístico de calificación Funcionamiento**

Se corrigió el error del termohigrómetro (-0.133°C y -1.33 %) en los valores de temperatura y humedad inicial. Los valores de la tabla ya están corregidos. Al comparar la variabilidad de datos respecto a la media de ambas variables por medio del coeficiente de variación concluir que tanto la temperatura como la humedad en todos los puntos son igual de robustas; con excepción del punto 1 cuyo coeficiente de variación es mayor que el de la temperatura, sin embargo sigue siendo un valor cercano a cero. Por medio de la incertidumbre se logra evaluar la dispersión de datos de cada variable de manera individual, concluyendo que la misma no es significativa, por ende, los datos son cercanos entre sí. Los valores mínimos y máximos registrados demuestran que no hay homogeneidad de datos dentro de la cámara pues hay puntos que no alcanzan las temperaturas programadas, a pesar de presentar poca dispersión de datos.

Condiciones de calificación	Punto	Variable	X	σ	CV	σ_m	Valor mínimo	Valor máximo
Funcionamiento 40°C 75+%HR	1	T	45.2	1	0	0.1	41.6	46
		H	61.2	3.6	0.1	0.5	57.4	75
	2	T	41.4	0	0	0	41.3	41.5
		H	72.5	0.3	0	0	72	73.7
	3	T	41.4	0	0	0	41.4	41.5
		H	72.4	0.2	0	0	72.1	72.8
	4	T	42.3	0	0	0	42.2	42.4
		H	70.4	0.5	0	0.1	70	71.4
5	T	44.2	0.1	0	0	44	44.3	
	H	65	0.4	0	0.1	63.7	65.8	

Protocolo de calificación # 3

Título: Calificación de funcionamiento de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA

-LIPRONAT-

Página 7 de 8



6	T	40.8	0.6	0	0.1	39.2	41.4
	H	73.4	0.9	0	0.1	70.1	74.2
7	T	41.3	0.6	0	0.1	40.7	42.1
	H	71.5	0.7	0	0.1	70.1	73.6
8	T	41.8	0.2	0	0	40.8	42.1
	H	68.1	0.7	0	0.1	66	69.3
9	T	41.1	0.1	0	0	40.9	41.2
	H	72.2	0.3	0	0	71.6	72.8

Fecha de inicio: 18/05/2018

Fecha de finalización: 30/05/2018

DESVIACIONES

1. Debido a que únicamente los puntos 2,3,9 mantuvieron la tolerancia iniciales de humedad ($\pm 3\%HR$) se amplió a $\pm 2^{\circ}C \pm 5\%HR$, condiciones definidas por el RTCA 11.01.04:10.
2. Los puntos 1,4,5 no alcanzaron las condiciones funcionales de temperatura, ni mantuvieron la tolerancia aceptada.
3. Los puntos 1,5,8 no alcanzaron las condiciones funcionales de humedad ni mantuvieron la tolerancia aceptada.

JUSTIFICACIÓN DE ACEPTACIÓN

Se aprueba el protocolo de calificación de funcionamiento debido a que los puntos 2,3,6,7,8,9 alcanzaron las condiciones funcionales de temperatura ($40^{\circ}C$) y los puntos 2,3,4,6,7,9 alcanzaron las condiciones funcionales de humedad ($75\%HR$) y que en ambas condiciones mantuvieron la tolerancia aceptada por el RTCA 11.01.04:10 ($\pm 2^{\circ}C$ y $\pm 5\%HR$); razón por la que es posible llevar a cabo estudios de estabilidad acelerada en los puntos mencionados.

INTEGRIDAD DE LA INFORMACIÓN

En el presente estudio se evaluaron 15840 datos de cada variable (temperatura y humedad), los cuales se obtuvieron programando el termohigrómetro cada 5 segundos durante 22 horas. La cantidad de datos estudiados son estadísticamente significativos, ya que para acercarse a una distribución normal se requieren como mínimo 30 mediciones.

CONCLUSIONES

1. Los resultados de la calificación de la etapa de funcionamiento demostraron que los puntos 2,3,6,7,9 son aptos para realizar estudios de estabilidad acelerada para productos líquidos, sólidos y semisólidos. El punto cuatro es apto para realizar estudios de estabilidad en productos líquidos y semisólidos; ya que la humedad no es un factor que afecte el estudio de estas formas farmacéuticas.
2. Al comparar los coeficientes de variación de las temperaturas y humedades bajo funcionales se puede concluir que la temperatura es la variable con menor dispersión de datos respecto a la media, en comparación a la humedad.



RECOMENDACIONES

1. Calificar otros puntos, además de los evaluados en el presente estudio, para determinar en qué ubicación la cámara es apta para realizar estudios de estabilidad acelerada.
2. Calificar el equipo bajo condiciones de estabilidad a largo plazo.

Protocolo redactado por: Zandra Lorena Argueta Escobar

Aprobado por Licda. Aylin Santizo Fecha: 18/03/2019

Aprobado por Licda. Nereida Marroquin Fecha: _____

ANEXO 4

**ESPECIFICACIONES DEL
TERMOHIRÓMETRO TIPO DATA
LOGGER**

Humidity and Temperature USB Datalogger

Records up to 16,000 readings for each parameter
 Datalogs 16,000 Humidity and 16,000 Temperature readings with a user programmable sample rate

Features:

- Datalogs 32,000 readings (16,000 for each parameter: Humidity/Temperature)
- Dew point indication via Windows[®] software (included)
- RHT10-SW optional software to calculate Grains per Pound (grams per kilogram) to 1120GPP (160g/kg)
- Selectable data sampling rate: 2s, 5s, 10s, 30s, 1m, 5m, 10m, 30m, 1hr, 2hr, 3hr, 6hr, 12hr, 24hr
- User-programmable alarm thresholds for RH and Temperature
- Status Indication via Red/Yellow LED and Green LED
- Long battery life (approx. 1 year)
- Complete with 3.6V Lithium battery and Windows[®] 98, 2000, XP, Vista, 7, 8 and 10 compatible analysis software



Monitors Humidity and Temperature levels in warehouse, storage rooms, freezers, shipping vans, and water damage restoration



USB connector easily plugs into a computer for data analysis of Temperature and Humidity

Specifications	Range	Resolution	Accuracy (%rdg+digits)
Temperature	-40 to 158°F	0.1°F/°C	±1.8°F (14 to 104°F)
	-40 to 70°C		±3.6°F (-40 to +14 and 104 to 158°F) ±1.0°C (-10 to 40°C)
Humidity	0 to 100%RH	0.1%RH	±3%RH
Datalogging interval	2 seconds to 24 hours		
Memory	Temperature: 16,000 points; Relative Humidity: 16,000 points		
Dimensions	5.1 x 1.1 x 0.98" (130 x 30 x 25mm)		
Weight	1oz (20g)		

Ordering Information:

- RHT10Humidity and Temperature USB Datalogger
 RHT10-SWGPP (g/kg) Software for RHT10
 422993.6V Lithium Battery (pkg of 2)



ANEXO 5
CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN
DEL TERMOHIGROMETRO

Certificado No. I-2729/18

Certificado de Calibración

Fecha Calibración: 2018-Febrero-06
 Próxima Calibración: 2019-Febrero-06
 Objeto de Calibración: **Termohigrómetro**
 Marca/Fabricante: EXTECH
 Modelo: RHT10
 Numero de Serie: 170720262
 Rango: -40°C - 70 °C 0-100% H.R.
 Solicitante: USAC / LIPRONAT
 Direccion: Ciudad Universitaria, 11 Av Zona 12
 Lugar Calibración: Laboratorio Interlab

División Mínima de Escala: 0.1°C, 1%HR
 Condiciones Ambientales:
 25 °C 50% HR

Este informe solo contiene los resultados de la calibración y no la toma de lecturas.

Las mediciones realizadas durante la calibración del instrumento están de acuerdo a las condiciones de funcionamiento y ambientales.

El usuario está en la responsabilidad de recalibrar el instrumento a intervalos adecuados, los cuales deben de ser elegidos con base a las características del trabajo realizado y el tiempo de uso del mismo.

Método de Calibración:

Comparación con cámara Isoterma de Humedad controlada. Procedimiento I-TH06

Patrón Utilizado:

Termo higrómetro REED con sonda de temperatura y humedad
 Certificado IMT-347621-2018 vence 2019-Ene-04

RESULTADOS DE LA CALIBRACION

TEMPERATURA

Instrumento (°C)	Corrección (°C)	Incertidumbre (°C)
10.1	-0.1	±1.0
20.2	-0.2	±1.0
30.1	-0.1	±1.0

HUMEDAD RELATIVA

Instrumento (% HR)	T. Referencia (°C)	Corrección (% HR)	Incertidumbre (% HR)
32	22.3	-2	±3
41	22.1	-1	±3
51	22.2	-1	±3

Incertidumbre de la Medición:

La incertidumbre de una magnitud de entrada obtenida a partir de toma de replicas bajo condiciones de repetitividad, se estima a partir de la dispersión de los resultados individuales. Como el tipo de distribución de los resultados es normal entonces la incertidumbre resulta igual a la desviación estándar.

Notificación de Cumplimiento:

El equipo ha aprobado todas las pruebas descritas en el procedimiento I-TH06 como se puede constatar en la tabla de resultados. El proceso de Calibración descrito en el Procedimiento fue concluido exitosamente. El equipo se deja operando dentro de especificaciones y es "Apto para su uso".

Aprobó:



Ing. Luis Alejandro Roca

ANEXO 6
MANUAL DEL USUARIO
CÁMARA DE ESTABILIDAD
PREMLAB CC13WSRA



MANUAL DEL USUARIO
**CAMARA CLIMATICA
PARA PRUEBAS
DE ESTABILIDAD**

Introducción	2
Descripción general	
Funcionamiento	
Listado y descripción de partes	
Instalación	6
Ubicación	
Requerimientos eléctricos	
Desempacando su cámara	
Precauciones de seguridad	8
Operación normal	9
Mantenimiento de rutina	13
Diagrama eléctrico	15
Fallas y soluciones	17
Garantía	18

Descripción general

La cámara climática PREMLAB genera un ambiente en el cual se simulan y controlan las condiciones climáticas de temperatura y humedad. El objetivo primordial de la cámara climática es el de comprobar la calidad de ciertos productos, al someterlos a condiciones ambientales extremas controladas, mientras se observa la degradación del producto en un lapso de tiempo relativamente corto.

La cámara interior está fabricada con lámina de acero inoxidable, para evitar la corrosión, al mismo tiempo que prolonga la vida de su cámara. La cámara exterior está fabricada con lámina galvanizada pre-pintada con pintura poliéster horneada.

Funcionamiento

La humedad es generada en la cámara por medio de un sistema hidroneumático, el cual inyecta agua a una presión manométrica que oscila entre 20 y 40 psi. El flujo del agua está gobernado por una electroválvula, la cual permite el paso del agua cuando el control de humedad lo indique. El sistema hidroneumático está conectado a un atomizador, el cual inyecta agua en forma de rocío al interior de la cámara, humedeciendo el aire que circula dentro de la cámara. De esta manera se incrementa el porcentaje de humedad relativa.

La humedad relativa se recircula dentro de la cámara por medio de un blower, el cual funciona continuamente. En la parte posterior de la cámara está localizada una resistencia, la cual se encuentra en el camino de la corriente de recirculación de aire, para poder transferir el calor uniformemente en toda la cámara. La resistencia se activa cuando el control de temperatura lo indique.

Tanto la temperatura como la humedad son reguladas mediante un sistema de refrigeración, el cual condensa el exceso de humedad al tiempo que reduce la temperatura. La refrigeración y el blower funcionan continuamente, para garantizar que la estabilidad de la temperatura y del porcentaje de humedad relativa.

LISTADO Y DESCRIPCION DE PARTES

Sistema hidroneumático	un aspersor inyecta agua atomizada al interior de la cámara, a un rango de presión de 20 a 40 psi, que están gobernados por un sistema hidroneumático que consta de una bomba y un tanque presurizado.
Vidrio	Una puerta de vidrio que consta de un triple sellado al vacío, con un resistente marco de PVC el cual aísla las condiciones internas de temperatura y humedad de la cámara, de las condiciones externas, al mismo tiempo que permite al usuario observar el proceso de la degradación acelerada del producto desde afuera, sin afectar el ambiente interno de la misma.
Entrepaños ajustables	3 parrillas plastizadas ajustables a cualquier altura que sea necesaria.
Control de temperatura	Control que permite ajustar la temperatura interior de la cámara ambiental.
Control de humedad	Control que permite ajustar la humedad interior de la cámara ambiental.
Motor/ventilador	provee una recirculación de aire en el interior de la cámara, para mantener uniformes la temperatura y humedad en la cámara.
Condensador	Condensador forzado de cobre y aluminio resistente a la oxidación en ambiente salino

ESPECIFICACIONES

TEMPERATURA

- Rango de temperatura 25°C a 50°C
- Control de temperatura digital tipo PID
 - Estabilidad de la temperatura $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- Resistencia
 - Potencia: 1500 Watts

HUMEDAD

- Rango de %RH 25 - 90%
- Control de humedad digital tipo PID
 - estabilidad RH $\pm 2\%$
- sistema hidroneumático
 - tanque
 - capacidad 25Lt
 - rango de presión 20-40psi
 - bomba
 - cabeza
 - presión
 - rango de presión establecida 20-40psi
 - atomizador de agua
 - caudal 10 gal/día
 - apertura 80°
 -

SISTEMA DE REFRIGERACION

- Unidad condensadora Heavy Duty
 - Refrigerante R-134a

- Evaporador de aire forzado

DATOS ELECTRICOS

- Voltaje 120 V
- Tipo de corriente AC
- Corriente 25A

CAMARA INTERIOR

- Cámara interior fabricada netamente de acero inoxidable

UBICACION

El lugar seleccionado para instalar la cámara deberá cumplir con las siguientes condiciones:

- La cámara debe de estar situada de tal forma que tenga el suficiente espacio para abrir y cerrar la puerta, y permitir el libre acceso de su interior.
- La zona de instalación de la cámara deberá contar con la suficiente alimentación de energía eléctrica.
- No es recomendable que su cámara esté cerca de hornos o en un lugar en donde esté en contacto directo con la luz solar.
- Es necesario contar con un suministro continuo de agua desmineralizada.
- La cámara necesita un recipiente de drenaje o drenaje continuo, que esté situado en un nivel inferior al drenaje de la cámara. La cámara cuenta con un drenaje dirigido por mangueras, las cuales deberán de ser conducidas al drenaje propio del lugar donde se instalará la cámara.

REQUERIMIENTOS ELECTRICOS

- Voltaje: 120 VAC
- Corriente: 25 A
- Línea de tierra física

NOTA: ESTE EQUIPO HA SIDO DISEÑADO PARA TRABAJAR CON AGUA DESMINERALIZADA

NOTA: LUEGO DE INSTALAR LA CAMARA, ESPERAR UN MARGEN DE POR LO MENOS 12 HORAS PARA PODER ENCENDERLA.

DESEMPACANDO SU CAMARA

- Coloque la cámara en su posición final.
- A continuación, desempaque su cámara.
- Proceda a desempacar de su cámara el sistema hidroneumático, las parrillas y las narices.

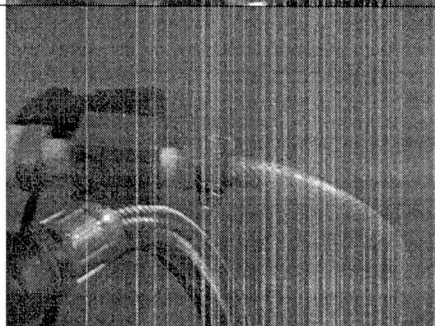
INSTALANDO EL SISTEMA HIDRONEUMATICO

- Coloque el sistema hidroneumático en su posición final.

Coloque la manguera de la cámara a la línea de entrada de agua.



Unir el sistema hidroneumático a la manguera reforzada, y apretar con una abrazadera.

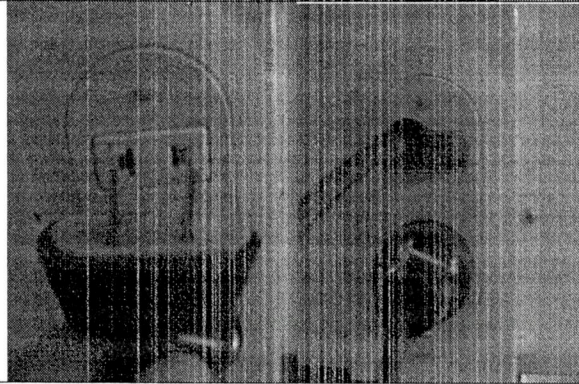


INSTALACION

Conectar la espiga de la bomba al tomacorriente localizado en la parte posterior de la cámara.



Conectar la espiga de la electroválvula al tomacorriente localizado en la parte posterior de la cámara.



- Esperar por lo menos 12 horas, y su cámara estará lista para ser encendida.

PRECAUCIONES

A continuación se enumeran distintas recomendaciones a seguir para garantizar el correcto funcionamiento de su cámara climática y minimizar cualquier daño que le pueda suceder a su equipo:

- La cámara climática PREMLAB ha sido diseñada con materiales resistentes a temperaturas elevadas, pero, por seguridad y durabilidad del equipo, no se deberá exceder de la temperatura máxima de 60°C.
- Si la cámara se utiliza a temperaturas mayores a 40°C, el sistema de refrigeración deberá de permanecer apagado, o en caso contrario el compresor se dañará.
- Se debe tomar en cuenta que el equipo posee áreas de calentamiento que pueden lastimar al operario.
- Siempre que se brinde mantenimiento y servicio al equipo, éste deberá de ser desconectado previamente del suministro eléctrico.
- Para evitar daños personales evite la utilización y/o almacenamiento de materiales inflamables, combustibles o explosivos dentro de la cámara, debido a que su cámara puede sufrir daños.
- Este equipo ha sido diseñado para ser utilizado en laboratorios, y no deberá de ser utilizado en áreas nocivas al medio ambiente.
- Evitar derramar líquidos y cualquier solución en el interior del equipo para no dañar sus componentes.

NOTA: el tiempo requerido para la estabilización de la temperatura y humedad de la cámara desde el momento en que se enciende es de aproximadamente 2 horas.

ENCENDIENDO SU CAMARA

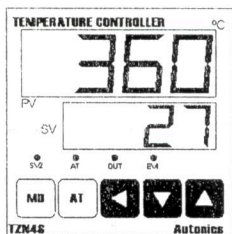
1. Conecte la línea de agua, la línea de drenaje y el cordón de electricidad al tomacorriente polarizado con tierra física.
2. Conecte el sistema hidroneumático a la línea de agua de la cámara, y la espiga al tomacorrientes situado en la parte posterior de la cámara.
3. Conecte la electroválvula (en el sistema hidroneumático) al tomacorrientes situado en la parte posterior de la cámara.
4. Inserte todos los entrepaños y revise que hayan sido propiamente instalados.
5. Cierre la puerta de vidrio.
6. Coloque el interruptor en posición ON. Este interruptor activa la unidad de ventilación de la cámara.
7. Coloque en posición ON el interruptor de temperatura. Este interruptor activa el sistema y el control de temperatura.
8. Coloque en posición ON el interruptor de refrigeración, cuando opere a temperaturas ajustadas por debajo de los 45°C.
9. Coloque en posición ON el interruptor de humedad. Este interruptor activa el sistema y el control de humedad.

NOTA: LUEGO DE INSTALAR LA CAMARA, ESPERAR UN MARGEN DE 12 AHORAS PARA PODER ENCENDERLA.

OPERACION

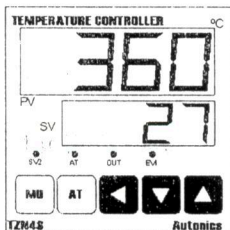
La cámara climática Prelab ha sido sometida a pruebas de estabilidad dentro de la fábrica. El control de temperatura ha sido programado en la modalidad auto tuning (para mayor información, revise el manual del control de temperatura Autonics TZN4S), para garantizar el correcto funcionamiento de su cámara. Para cambiar la temperatura dentro de su cámara, debe de seguir los pasos mostrados a continuación:

PROGRAMACION DE LA TEMPERATURA

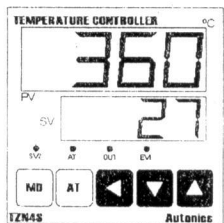
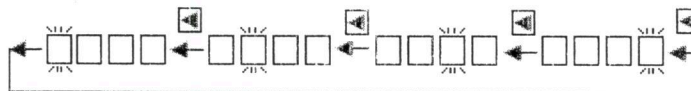


1. En caso de cambiar el valor fijado de la temperatura, presione el botón .

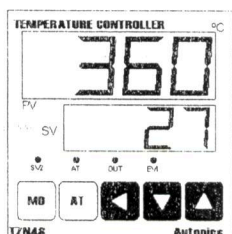
El primer dígito titilante aparecerá en **SV**



2. Presione el bot , y el cuadro titilante va a moverse de posición, paso a paso.



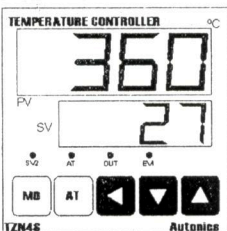
3. Presione en el cuadro titilante para ajustar la temperatura.



4. Presione cuando la nueva temperatura ha sido establecida. El cuadro cesará de titilar, y el equipo continuará funcionando con la nueva temperatura fijada.

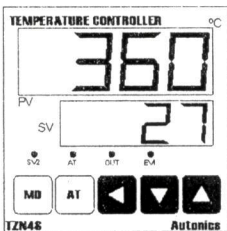
La cámara climática para pruebas de estabilidad Premlab ha sido sometida a pruebas dentro de la fábrica. El control de humedad ha sido programado con la función AT (para mayor información, revise su manual del control de temperatura Autonics TZN4S), para garantizar el correcto funcionamiento de su cámara. Para cambiar el porcentaje de RH dentro de su cámara, debe de seguir los pasos mostrados a continuación:

PROGRAMACION DE LA HUMEDAD

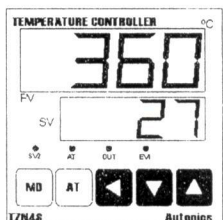
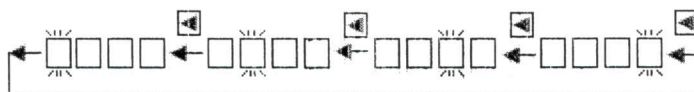


1. En caso de cambiar el valor fijado de la humedad, presione el botón ◀

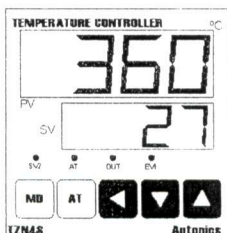
El primer dígito titilante aparecerá en **SV**



2. Presione el botón ▶, y el cuadro titilante va a moverse de posición, paso a paso.



3. Presione ▲ ▼ en el cuadro titilante para ajustar la humedad.



4. Presione MD cuando la nueva humedad ha sido establecida. El cuadro cesará de titilar, y el equipo continuará funcionando con la nueva humedad fijada.
- 5.

MANTENIMIENTO Y SERVICIO

Para mantener su cámara en óptimas condiciones, es necesario someter su cámara ambiental al programa de mantenimiento mostrado a continuación:

MANTENIMIENTO MENSUAL

SISTEMA DE REFRIGERACION

Quitar panel inferior

Limpiar con brocha o aspiradoro el condensador

CAMARA INTERIOR

Quitar el piso de la cámara, y limpiar el piso de la cámara

Abrir la puerta y limpiar en el empaque los hongos que se han formado.

AGUA

Revisión de mangueras y drenajes

De haber filtro, revisión y, de ser necesario, cambio de candela

SISTEMA HIDRONEUMATICO

Revisar el manómetro

SISTEMA ELECTRICO

Revisar y apretar conexiones eléctricas de la bomba

MANTENIMIENTO SEMESTRAL

Limpieza de contactores

Todos los pasos mensuales

MANTENIMIENTO ANUAL

RESISTENCIA

Revisar corriente

Limpieza de la resistencia

MANTENIMIENTO Y SERVICIO

REFRIGERACION

- Revisar corriente del compresor
- Limpieza del aspa
- Lubricación del motor de abanico

MOTOR/VENTILADOR

- Limpieza y lubricación del motor
- Limpieza de la turbina

SISTEMA ELECTRICO

- Revisión de luces piloto
- Revisión de todo el cableado de la cámara
- Limpieza de los contactores

HUMEDAD

- Revisión y limpieza de la electroválvula
- Revisión y limpieza de la boquilla del aspersor

SISTEMA HIDRONEUMATICO

- Revisar presión de aire en el tanque
- Revisar el volante y el bushing de la bomba
- Revisión y, de ser necesario, cambio de las mangueras.

MOTOR/VENTILADOR

- Limpieza y lubricación del motor
- Limpieza de la turbina

REPETIR TODOS LOS PASOS DEL MANTENIMIENTO SEMESTRAL

DIAGRAMA ELECTRICO

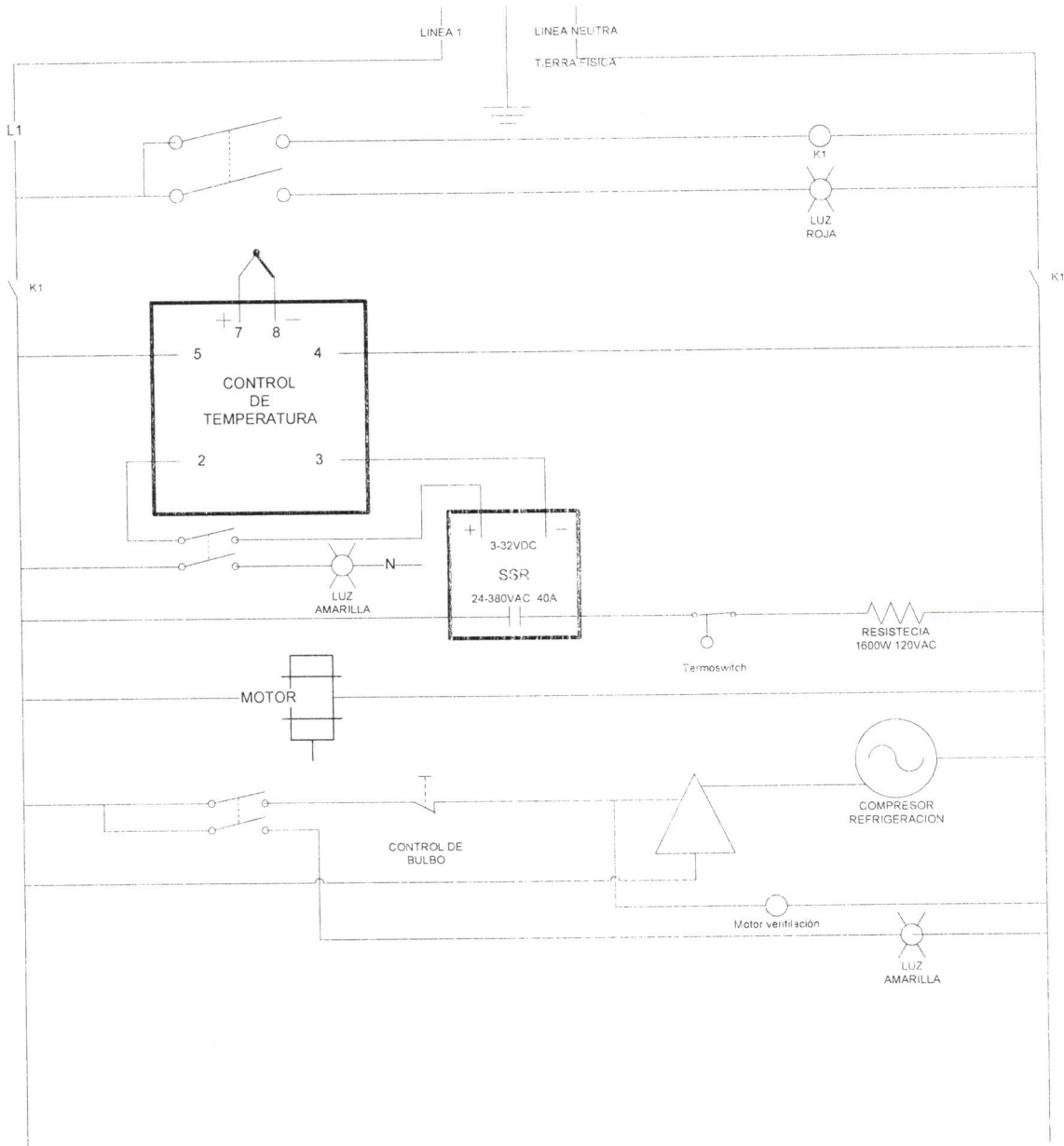
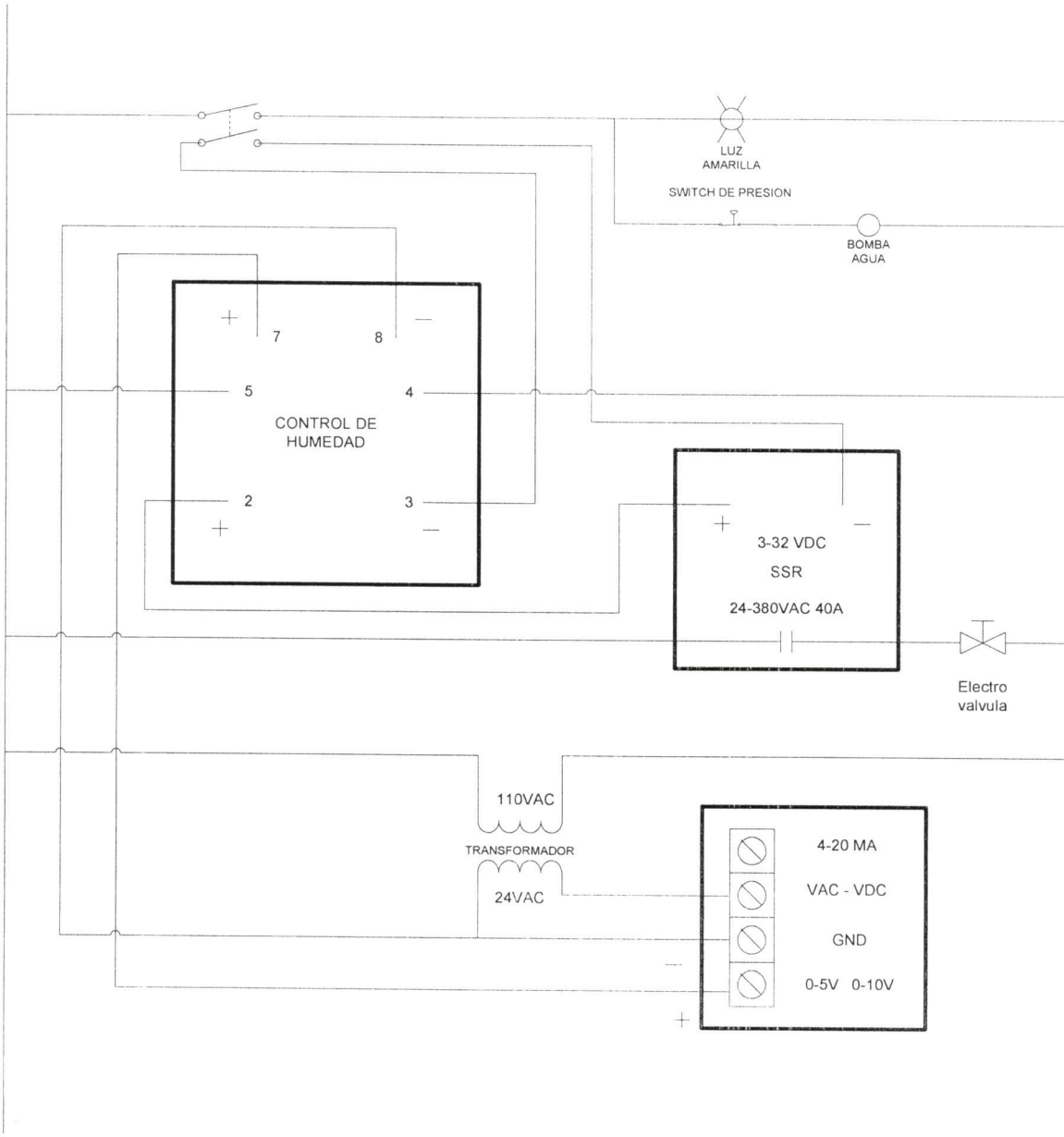


DIAGRAMA ELECTRICO



FALLAS Y SOLUCIONES

Falla	Soluciones
El equipo no enciende	Revisar que el equipo esté conectado Revisar el suministro de Voltaje adecuado Revisar que el interruptor (Power) esté en posición de encendido
El equipo enciende pero no calienta	Revisar que el rango deseado de temperatura sea mayor que al del interior de la cámara Revisar el control de temperatura Revisar que el ventilador funcione
Inestabilidad en la temperatura de la cámara interior	evitar abrir la puerta de la cámara interior continuamente. Esperar dos horas siempre al inicio de la operación del equipo. Revisar que el motor interior de la cámara esté trabajando.
El equipo registra un bajo porcentaje de humedad	evitar abrir la puerta de la cámara interior continuamente. Esperar dos horas siempre al inicio de la operación del equipo. Revisar que haya suministro de agua y que esta sea desmineralizada. Revisar que el control de humedad esté ubicado a una humedad mayor que a la humedad del interior de la cámara

NOTA: para cualquier problema que le ocurra a su cámara que no figure en los mencionados anteriormente, por favor contáctenos a nuestras oficinas. Gustosamente le atenderemos y le ayudaremos a resolver su problema.

GARANTIA

En SERPROMA-LAB estamos comprometidos para proveer a nuestros clientes con equipo de calidad, y con un servicio apropiado al equipo posterior la venta. Asimismo, SERPROMA-LAB confía en la calidad de sus productos, por lo que garantiza todos los productos de nuestra manufactura por un año, desde el recibo del equipo por el cliente (contra defectos en materiales y manufactura). Esta garantía limitada cubre partes y labor. Si se comprueba un defecto en su equipo, contacte al vendedor que le vendió a usted el equipo. Si se determina que la causa fue un error en la manufacturación, nuestra empresa reparará o sustituirá todas las partes con defecto para restaurar la unidad y permitir su correcta operación.

Objetos prescindibles como filtros, lámparas y vidrios no están cubiertos por esta garantía. Tampoco está cubierto el daño debido a corrosión o a una rotura accidental.



Nuestra garantía tampoco aplica en daños al equipo por haber sido conectado a voltajes inadecuados, ni fallas y/o daños provocados por fallas o variaciones de la energía eléctrica, accidentes, incendios, inundaciones, terremotos, negligencia, etc.

Daños al equipo ocasionados por el mal uso, descuido y/o mantenimiento indebido tampoco son cubiertos por nuestra garantía, así como daños provocados por reparaciones o ajustes incorrectos efectuados por personal ajeno a SERPROMA-LAB.

Es preciso dejar en claro que nuestra garantía no es compromiso de un cambio de mercadería.

ANEXO 7

**PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE
OPERACIÓN - CÁMARA DE
ESTABILIDAD PREMLAB CC13WSRA**

	PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN, MANTENIMIENTO, LIMPIEZA Y CALIFICACIÓN DE LA CÁMARA DE ESTABILIDAD PREMLAB CC13WSRA			
	LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN DE PRODUCTOS NATURALES			
	Vigente a partir	Octubre 2018	Código	LIP-PT-017
No. De Revisión	1	Versión	1	

I. OBJETIVO

Establecer el procedimiento de operación, mantenimiento, limpieza y calificación de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA .

II. ALCANCE

El presente procedimiento tiene alcance sobre el Jefe de LIPRONAT, licenciados a cargo, auxiliares, testistas y cualquier estudiante al que le sea designada esta tarea.

III. RESPONSABILIDADES

Es responsabilidad de la persona designada el cumplimiento de este procedimiento, el cual debe ser ejecutado en forma correcta para la operación de la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA .

IV. REFERENCIAS

PREMLAB (Sin fecha). *Manual del Usuario: Cámara Climática para Pruebas de Estabilidad*. SERPROMA. Guatemala. 18 pp.

V. MATERIALES

Termohigrómetro calibrado
Cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA .



VI. FRECUENCIA

El procedimiento debe utilizarse cada vez que se opere la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA , cada mantenimiento preventivo y cada vez que requiera ser calibrado.

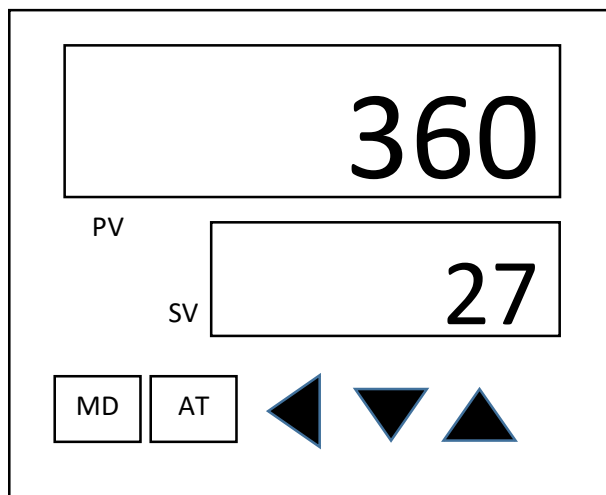
VII. PROCEDIMIENTO

Operación

1. Asegurar que la puerta de vidrio se encuentre correctamente cerrada.
2. Verificar que el suministro de energía eléctrica esté activado y la cámara se encuentre conectada.
3. Colocar el interruptor de temperatura en posición ON para activar la unidad de ventilación de la cámara.
4. Colocar el interruptor de refrigeración en posición ON cuando opere a temperatura menor de 45°C.
5. Colocar en posición ON el interruptor de humedad para activar el sistema y el control de humedad.

	PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN, MANTENIMIENTO, LIMPIEZA Y CALIFICACIÓN DE LA CÁMARA DE ESTABILIDAD PREMLAB CC13WSRA LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN DE PRODUCTOS NATURALES				
	Vigente a partir	Octubre 2018	Código		LIP-PT-017
	No. De Revisión	1	Versión		1

6. Programación de temperatura y humedad



- Para seleccionar un valor se debe presionar el botón ◀. El primer dígito se mostrará en **SV**, en el primer cuadro titilante.



- Presionar el botón ◀ y el cuadro titilante va a moverse de posición





- Presionar ▼▲ en el cuadro titilante para ajustar el valor requerido.
- Presionar el botón **MD** para establecer el valor requerido.
- En la pantalla **PV** se mostrará la temperatura o humedad dentro de la cámara.

Mantenimiento y limpieza

1. Mensual

Responsable: auxiliar de laboratorio o personal asignado.

- Sistema de refrigeración: quitar el panel inferior, limpiar con brocha.
- Cámara interior: quitar el piso de la cámara y asperjar alcohol etílico al 70% sobre el mismo, con un limpiador de tela retirar el exceso de alcohol; repetir este procedimiento con el empaque y la puerta de la cámara.

	PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN, MANTENIMIENTO, LIMPIEZA Y CALIFICACIÓN DE LA CÁMARA DE ESTABILIDAD PREMLAB CC13WSRA			
	LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN DE PRODUCTOS NATURALES			
	Vigente a partir	Octubre 2018	Código	
No. De Revisión	1	Versión	1	Página 3 de 3

- Agua: revisar el filtro y las mangueras de manera que permitan el flujo continuo de agua al abrir el chorro (si la humedad no llega a condiciones programadas, el flujo o el filtro podrían no estar funcionando correctamente).
 - Bomba de agua: verificar que las conexiones eléctricas de la bomba se encuentren apretadas.
2. Semestral
Ejecutado: personal auxiliar de laboratorio o personal asignado.
- Semestralmente dar mantenimiento a los contactos con un spray limpiador.
 - Todos los pasos mensuales.
3. Anual
Ejecutado: personal técnico
- Resistencia: limpiar resistencia con un cepillo, asegurando la remoción de polvo u óxido. Para esta limpieza no utilizar ningún tipo de líquido.
 - Refrigeración: revisar corriente del compresor, limpiar aspa, lubricar el motor de abanico.
 - Motor: limpiar y lubricar el motor y la turbina.
 - Sistema eléctrico: verificar que enciendan las luces piloto. Revisar la integridad de todo el cableado de la cámara, que no se encuentre recalentado o corroído.
 - Proceder a limpiar contactos con un spray limpiador.
 - Humedad: revisión y limpieza de la electroválvula y de la boquilla del aspersor.
 - Sistema hidroneumático: revisión presión de aire en el tanque. Revisión del volante y el bushing de la bomba y de ser necesario cambiar mangueras.
 - Repetir todos los pasos del mantenimiento semestral.

Calificación

1. Se debe tomar en cuenta que la cámara de estabilidad PREMLAB CC13WSRA es un equipo que cuenta con más de un componente a calibrar, razón por la que se calificó su instalación, operación y funcionamiento. El equipo debe recalificarse si su ubicación cambia siguiendo las directrices nacionales o internacionales vigentes.



Br. Zandra Lorena Argueta Escobar

Autora



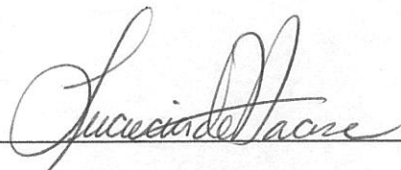
M.A. Aylin Evelyn Santizo Juárez

Asesora



M. Sc. María Nereida Marroquín Tintí

Revisora



M. A. Alma Lucrecia Martínez de Haase

Directora de Escuela



M. A. Pablo Ernesto Oliva Soto

Decano