



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

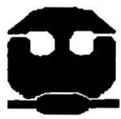
FACULTAD DE QUÍMICA

**“DESARROLLO DE UNA GUÍA ÚTIL EN LA
VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE PURIFICACIÓN
DE AGUA EMPLEADOS EN LA OBTENCIÓN DE
AGUA PARA INYECTABLES”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A
JUAN PABLO ROSALES RIVERA**



MÉXICO, D.F.



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA**

2002.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

Presidente MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.

Vocal FRANCISCO GARCÍA OLIVARES.

Secretario SAMUEL ENOCH ESTRADA SOTO.

1er. Suplente. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA.

2do. Suplente JOAQUÍN GONZÁLES ROBLEDO.

Sitio en donde se desarrolló el tema: Osa menor # 197 colonia Prado Churbusco.

Asesor del tema: María del Socorro Alpizar Ramos.



Firma

Sustentante: Juan Pablo Rosales Rivera.



Firma

“Desarrollo de una guía útil en la validación de sistemas de purificación de agua empleados en la obtención de agua para inyectables.”

Contenido

I. INTRODUCCIÓN.

- I.1** Definiciones
- I.2** Símbolos y abreviaturas

PARTE I

II LA VALIDACIÓN EN TÉRMINOS GENERALES.

II.1 ¿Para qué validar?

II.1A Satisfacción de las normas establecidas por el gobierno en donde opere y en donde desee vender.

II.1B Aseguramiento de calidad.

II.1C Reducción de costos.

II.1D Optimización de procesos.

II.2 Aspectos a considerar al validar.

II.2A Métodos analíticos.

II.2B Calibración de instrumentos.

II.2C Sistemas críticos de apoyo.

II.2D Calificación de operadores.

II.2E Materias primas y material de empaque.

II.2F Equipo.

II.2G Instalaciones

II.2H Calificación de las etapas de fabricación.

II.3 Organizando un estudio de validación

III. EL AGUA.

IV. CONOCIENDO LOS SISTEMAS DE PURIFICACIÓN DE AGUA.(Procesos empleados en la purificación del agua, sus fundamentos y equipo comúnmente empleado)

IV.1 Filtración.

IV.2 Ablandamiento.

IV.3 Dcionización

IV.3 Reducción de la carga microbiana mediante el uso de ozono.

IV.4 Reducción de la carga microbiana mediante el uso de luz ultravioleta.

IV.5 Destilación

IV.6 Osmosis inversa.

V. VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE PURIFICACIÓN DE AGUA.

V.1 Definición de validación del sistema purificador de agua.

V.2 Definiendo el objetivo del estudio de validación

V.3 Responsabilidades.

V.4 La documentación

V.5 Legislación. (Regulaciones para el manejo del agua según FDA)

V.5A Buenas prácticas de fabricación relacionadas con los sistemas de agua.

- V.5B** Buenas prácticas propuestas, para la fabricación de grandes volúmenes de parenterales.
- V.5 C** ¿En que fijan su atención los inspectores?
- V.6 Método de operación. (Flujo continuo o por lote.)**
- V.7** Lo que se debe de considerar, con respecto a los elementos del sistema para poder validarlo.
- V.7A** Agua de alimentación
- V.7B** Servicios de apoyo.
- V.7C** Instrumentación.
- V.7D** Unidades de clorinación
- V.7E** Filtros
- V.7F** Operaciones de ablandamiento.
- V.7G** Columnas de adsorción
- V.7H** Columnas de intercambio iónico (desmineralizadoras)
- V.7I** Unidades dispensadoras de ozono
- V.7J** Lámparas de luz ultravioleta.
- V.7K** Osmosis inversa (OR)
- V.7L** Destilador
- V.7M** Tanque de almacenamiento
- V.7N** Materiales de construcción
- V.7Ñ** Soldado del acero inoxidable.
- V.7O** Tubería
- V.7P** Piernas Muertas
- V.7Q** Circulación del agua.
- V.7R** Pasivación de superficies
- V.7S** Goteras
- V.7T** Tamaño de muestras.
- V.7U** Intercambiadores de calor.
- V.7V** Bombas
- V.8 Planes de validación.**
- V.8A** Validación de sistemas ya existentes.
- V.8B** Validación de sistemas nuevos.
- V.8B.1** Prevalidación del diseño total del sistema. (Calificación del diseño.)
- V.8B.2** Calificación de instalación
- V.8B.2a** Validación de la construcción.
- V.8B.2b** Componentes del sistema y materiales de construcción.
- V.8B.2c** Verificación de los procedimientos de construcción.
- V.8B.2d** Revisión de la construcción final.
- V.8B.2e** Revisión de la presión del sistema.
- V.8B.2f** Limpieza post construcción.
- V.8B.3** Calificación de operación.
- V.8B.3a** Calibración y ajuste de instrumentos.
- V.8B.3b** Operación funcional.
- V.8B.3c** Verificación de procedimientos.
- V.8B.3d** Límites de calidad.
- V.8B.3e** Calificación de la consistencia en la producción de agua de calidad determinada por parte del sistema.
- V.8B.3f** Aprobación para su uso.
- V.8B.5** Archivo maestro.
- V.9** Revalidación.

PARTE II

VI. PROPUESTA PARA VALIDAR A UN SISTEMA PURIFICADOR DE AGUA PARA INYECTABLES.

VI.1 Definiendo el problema.

VI.2 Conociendo el sistema purificador de agua.

VI.3 Protocolo de validación propuesto.

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.

VI.5 Resultados.

VI.6 Conclusiones.

VI.7 Bibliografía.

“Desarrollo de una guía útil en la validación de sistemas de purificación de agua empleados en la obtención de agua para inyectables.”

I. INTRODUCCIÓN.

El presente trabajo es una guía, que puede ser empleada, como un apoyo en el diseño, validación, solución de problemas relacionados con sistemas purificadores de agua, empleados en la industria farmacéutica.

Esta guía, de una manera general, puede subdividirse, en dos partes:

En la primera parte se mencionan los aspectos fundamentales de los estudios de validación, la manera en la que se organiza un estudio de este tipo y los aspectos que se deben de considerar.

También se establece la importancia del agua, vista desde el punto de vista farmacéutico. Se habla, también, de los diferentes tipos de agua empleados en la fabricación de productos farmacéuticos, de los criterios empleados para clasificar dichos tipos de agua y de las especificaciones que cada tipo de agua debe de cumplir.

Posteriormente se contemplan los procesos de purificación y de los equipos empleados para realizar estos procesos, para después comenzar a hablar de los aspectos a considerar al diseñar un estudio de validación para sistemas purificadores de agua, los aspectos que se deben de considerar para poder diseñarlos y eventualmente validarlos.

Finalmente en esta primera parte se describen los planes de validación, tanto para sistemas ya existentes como para sistemas que apenas están en la etapa de diseño.

En la segunda parte, se presenta un ejemplo útil para que el lector pueda formarse una idea mas clara de como emplear la información que fue presentada en la primera parte del trabajo y tenga una idea mas sólida de como son los estudios de validación de los sistemas de agua empleados para la producción de agua de uso farmacéutico.

La importancia de este trabajo consiste, por un lado en que contribuye a crear una conciencia, en el lector, con respecto a la importancia que tiene la validación de los procesos y sistemas empleados en la fabricación de productos farmacéuticos; por otro lado, dado que no se cuentan con muchas guías como esta, particularmente en idioma español, creo que esta puede ser una buena opción, para ser consultada, cuando alguna persona que trabaja en la industria farmacéutica desee validar algún sistema de este tipo.

Objetivo general

El objetivo general de este trabajo, es presentar una guía útil para el diseño y la validación de sistemas purificadores de agua empleados para producir agua de calidad farmacéutica, particularmente para aquellos que sirven para producir agua para la fabricación de inyectables.

Objetivos específicos

- a) Manifestar la importancia que tiene la validación dentro del contexto de la industria farmacéutica.
- b) Describir a grandes rasgos en qué consiste la validación de procesos y sistemas farmacéuticos y los elementos que se deben de considerar con el fin de poder validarlos.
- c) Explicar cuales son los diferentes tipos de agua empleados en la industria farmacéutica, las características que deben de reunir, los criterios para clasificarlos y analizar de manera somera algunos de los criterios que dieron pie a las especificaciones para los diferentes tipos de agua.
- d) Describir los métodos de purificación comúnmente empleados para producir agua con calidad farmacéutica y los equipo que se emplean para realizar dichos procesos.
- e) Describir los aspectos a considerar para poder validar a los sistemas purificadores de agua.
- f) Describir los aspectos a evaluar durante la validación de los sistemas purificadores de agua.
- g) Presentarle al lector un ejemplo, tomado de una experiencia real, que pueda darle una idea mas sólida de como se realiza la validación de un sistema purificador de agua.

I.1 Definiciones

Para comenzar me parece pertinente definir algunos términos.

Validación puede definirse como la obtención y documentación de evidencia suficiente, dado el estado actual de la ciencia, de que un proceso o sistema específico bajo consideración, de una manera consistente hace y hará aquello que se supone debe de hacer.

Según la FDA (U.S. Food and Drug Administration) puede definirse como confirmación por evaluación (textualmente la traducción es examinación) y provisión de evidencia objetiva de que los requerimientos particulares para un determinado uso pueden ser consistentemente satisfechos.

Validación prospectiva, es el establecimiento de evidencia documentada de manera anticipada a la implementación del proceso de que un sistema hace lo que se supone debe de hacer basándose en un protocolo preplaneado.

Validación concurrente, es el establecimiento de evidencia documentada de que un proceso hace lo que se supone debe de hacer basándose en información generada durante la implementación de un proceso.

Validación retrospectiva, es el establecimiento de evidencia documentada de manera anticipada a la implementación del proceso de que un sistema hace lo que se supone debe de hacer basándose en la revisión y análisis de información histórica.

Control de cambio de validación, es un sistema de monitoreo formal mediante el cual representantes calificados de disciplinas apropiadas, revisan cambios propuestos o ya realizados que pueden afectar el estatus de validado y que pueden causar que acciones correctivas sean tomadas, las cuales asegurarán que el sistema retendrá su estado validado.

Revalidación, es la repetición del proceso de validación o de una parte específica del mismo.

Calificación, es la realización de pruebas para determinar si un componente de un proceso de fabricación o sistema posee las características necesarias para poder obtener un producto de calidad específica.

La calificación está destinada a componentes o elementos mientras que la validación lo está a un proceso o a un sistema completo.

Calificado significa que concuerda, se ajusta o es competente para realizar la tarea para la cual se diseñó y que ha cumplido con determinadas condiciones preestablecidas también conocidas como especificaciones.

Especificaciones como ya lo dijimos son condiciones preestablecidas o una declaración detallada de particularidades que describen al objeto o proceso en cuestión.

Procedimiento, es un tipo particular de especificación, es un método predefinido de hacer las cosas o un detallado conjunto de pasos a ser seguidas con el fin de alcanzar un fin determinado.

Procedimiento normalizado de operación es un documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

Protocolo de validación, es un plan de experimentación concurrente o prospectivo, que al ser ejecutado, intentará producir evidencia documentada de que el sistema ha sido validado.

Reto, es la realización de pruebas para determinar los límites de capacidad de un componente en un sistema o proceso. Límites de capacidad se refieren a límites de variación, dentro de los cuales un nivel definido de calidad puede ser asegurado.

Calibración es la comparación de un estándar de medida o instrumento de exactitud conocida, con otros estándares o instrumentos, para detectar, correlacionar, reportar y/o eliminar por ajuste cualquier variación en el elemento que se está comparando con el estándar.

Calificación de instalaciones, es verificación documentada de que todos los aspectos clave de la instalación se apegan a códigos apropiados y a un diseño aprobado y de que las recomendaciones del fabricante han sido, de manera adecuada, consideradas.

Estado de control, es una condición en la cuál todas las variables de operación que pueden afectar el desempeño, permanecen dentro de rangos tales que el sistema o proceso se comporta de manera consistente y como se pretende que lo haga.

Purificación es un proceso de separación de una mezcla en donde se pueden identificar a dos tipos de componentes, el principal que es el que se desea purificar o liberar del resto de los componentes y los contaminantes que son componentes de diferente naturaleza y que se encuentran usualmente en cantidad minoritaria en relación al principal y que son aquellos a los que deseamos eliminar.

Contaminación es la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

El sistema de purificación de agua es un conjunto de elementos o componentes interdependientes (por ejemplo columnas de intercambio iónico o filtros) y con un arreglo tal que les permite contribuir a lograr una misma acción que es la de purificar el agua.

De todo esto podemos concluir que la validación del sistema de purificación de agua será la obtención y documentación de evidencia objetiva que nos permitirá tener la seguridad de que un sistema específico, de manera consistente, producirá agua de calidad predecible al ser este operado de la manera prescrita.

Buenas prácticas de fabricación son un conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

I.2. Símbolos y abreviaturas

BPF Buenas prácticas de fabricación.
GMPs Good manufacturing practices.
FEUM Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
USP United States Pharmacopeia.
NOM Norma Oficial Mexicana.

CFR Code of Federal Register.
LGS Ley General de Salud.
LVP Large volume parenteral.
OMS Organización Mundial de la Salud.
PNO Procedimiento Normalizado de Operación.
PNM Procedimiento Normalizado de mantenimiento.
PNL Procedimiento Normalizado de limpieza
PNS Procedimiento Normalizado de sanitización
SSA Secretaría de Salud.
FDA Food and Drug administration.
UFC Unidades Formadoras de Colonias.
UE Unidades de endotoxina.

PARTE I

II. LA VALIDACIÓN EN TÉRMINOS GENERALES.

II.1 ¿Para qué validar?

En este momento una pregunta que podría saltarnos a la mente sería ¿para qué validar el sistema de purificación de agua?, mas aún ¿para qué validar cualquier otro sistema o proceso empleado en la industria farmacéutica?

Para poder responder a estas preguntas es importante tener claro que el objetivo primordial de cualquier persona que trabaje en una planta farmacéutica es la fabricación de productos de la calidad requerida, en un periodo de tiempo razonable al menor costo posible.

Las principales razones por las cuales la industria farmacéutica desea asegurarse de que sus procesos o sistemas se comportarán de modo consistente se citan a continuación.

II.1A Satisfacción de las normas establecidas por el gobierno en donde opere y en donde desee vender.

Aunque organismos tales como la FDA o la SSA (es importante tomar en cuenta que la legislación mexicana está altamente influenciada por la legislación norteamericana en cuanto a los requerimientos con los que debe de cumplir la industria farmacéutica.), la validación se encuentra implicada a lo largo de documentos relacionados con buenas prácticas de fabricación (GMPs o BPF), ejemplos de esto serían la referencia que dichos documentos hacen a la intervención de personal calificado, uso de procedimientos escritos apropiados, equipo de diseño apropiado etc.

II.1B Aseguramiento de calidad.

Sin la validación de procesos o sistemas, que implica una buena comprensión de los mismos y el que estos se encuentran bajo control, tener confianza en la calidad del producto

fabricado es difícil si no imposible, las buenas prácticas de fabricación y la validación, que son conceptos que van de la mano son indispensables para el aseguramiento de la calidad. Usualmente la validación de procesos y sistemas nos lleva a mejorar la calidad de los productos así como a obtener esta calidad de un modo consistente.

II.1C Reducción de costos.

Al validar los procesos y sistemas estaremos asegurándonos de que estos de un modo consistente generarán productos de calidad predicha esto a su vez implica un decremento en gastos de calidad (los cuales pueden dividirse en gastos preventivos, gastos por inspección, gastos por fallas internas y gastos por fallas externas) particularmente en los gastos de falla interna (rechazos, re-procesos, reinspecciones, repetición de pruebas, desperdicios etc.) y en los de falla externa (quejas, devoluciones etc.) así mismo inherente a la realización de una validación, se reducirán los gastos por inspección, dado que podrán reducirse los tamaños de muestras y por lo tanto el número de pruebas a realizar.

II.1D Optimización de procesos.

Cuando un proceso es estudiado a conciencia generalmente se encuentra algún camino para optimizarlo. La optimización de procesos en términos de su eficiencia, manteniendo los estándares de calidad es una consecuencia de la validación. Dicha optimización tiene como resultado productos que cumplen con especificaciones a un costo mas bajo. Algunas de las áreas, en donde la experiencia muestra que la optimización puede ser un resultado de los estudios de validación son:

- 1)Tamaños de lote óptimos relativos a la disponibilidad de equipo, personal y tamaño de instalaciones.
- 2)Tiempos de equipo en desuso, menores debido a mantenimiento preventivo programado basándose en el profundo conocimiento de equipos y procesos.
- 3)Tiempos de esterilización reducidos debido a estudios de validación y control de autoclaves.
- 4)Tiempos de mezclado mas cortos.
- 5) Mejores especificaciones para productos o componentes, debido al reto de las mismas.
- 6)Reducción en gastos de energía.

Aunque los estudios de validación han sido conducidos en la industria farmacéutica por mucho tiempo, se le ha dado mucha importancia a la validación de procesos y sistemas, en los últimos años, debido al creciente énfasis que se ha hecho sobre los conceptos de aseguramiento de calidad y del mejoramiento de la productividad. La validación es parte necesaria de cualquier programa de aseguramiento de la calidad y fundamental para una operación de producción eficiente.

Las limitaciones de las pruebas sobre el producto terminado, se entienden ahora con mayor claridad. La realización de pruebas de esterilidad, inspección de partículas al 100% del producto, ensayos sobre el principio activo, no pueden garantizar que cada unidad de producto cumple con especificaciones. De ahí el gran énfasis sobre conceptos como el aseguramiento de la calidad, buenas prácticas de fabricación, construcción de la calidad

dentro del proceso y control en-proceso, todos los cuales requieren e implican la validación de procesos y sistemas.

II.2 Aspectos a considerar al validar.

La validación de un proceso o sistema requiere de la calificación de cada uno de los elementos importantes de cualquiera de los dos, sistema o proceso. La importancia relativa de un elemento varía de proceso a proceso o de sistema a sistema por lo que la revisión de algunos de los elementos que se citarán posteriormente puede no ser necesaria. En términos generales algunos de los elementos considerados en un estudio de validación son:

II.2A Métodos analíticos.

Utilizados para determinar la potencia del componente activo, niveles de impurezas y otras características del producto, en proceso o terminado, según se requiera, la calificación del procedimiento de una prueba analítica requiere de la demostración de que esta presenta una adecuada exactitud, precisión, especificidad, sensibilidad y robustez. El criterio para determinar cuando es que las pruebas analíticas son adecuadas en los aspectos antes citados depende del propósito del método (esto es depende de si el método será utilizado con fines cuantitativos, semi-cuantitativos o cualitativos).

II.2B Calibración de instrumentos.

Un proceso o sistema empleado en la industria farmacéutica utiliza muchos dispositivos de medición para poder controlarse. Una de las variables que deben de ser controladas con el fin de llevar a cabo los estudio de validación es la exactitud de los instrumentos a emplear, esta variable se controla a través de la calibración. Esta variable debe de ser controlada antes de comenzar los estudios con el fin de no gastar recursos de una manera innecesaria.

Una apropiada calibración de estos dispositivos de medición es crítica para el adecuado monitoreo del proceso o sistema. Además de estos dispositivos de medición empleados para el monitoreo del sistema también resulta crítico calibrar los instrumentos empleados en el laboratorio de control de calidad.

Algunos dispositivos de medición o instrumentos empleados en el monitoreo de procesos y sistemas que requerirán calibración son, termómetros, medidores de presión, de humedad relativa, de conductividad (conductímetros), cronómetros, alarmas, medidores de cantidad de partículas sólidas etc. Algunos instrumentos de laboratorio que requerirán de calibración son balanzas, cromatógrafos, espectrofotómetros, calculadoras, computadoras, reómetros, potenciómetros etc.

Las especificaciones y frecuencia de calibración son relativos al uso del dispositivo o instrumento dentro del contexto de todo el sistema o proceso.

II.2C Sistemas críticos de apoyo.

Un sistema de apoyo es en general cualquier sistema que la planta requiera para operar diariamente. Estos incluyen al sistema de aire, instalación eléctrica, vacío para limpieza, suministro de agua. Para los propósitos de una validación nuestra atención debe de fijarse

en los sistemas críticos de apoyo. Estos son sistemas que deben de operar dentro de ciertos rangos con el fin de mantener el nivel de calidad requerido en el producto final. Debido a que dentro del contexto de los procesos de fabricación de parenterales el sistema purificador de agua para la obtención de agua calidad inyectable se puede catalogar como un sistema crítico de apoyo abordaremos el presente tema, posteriormente, en el presente documento, de una manera detallada. Algunos ejemplos de sistemas críticos de apoyo son:

Sistema HVAC (heating, ventilation, air conditioning).

Sistema de Agua (para la fabricación de inyectables, agua purificada, agua potable).

Sistema para la generación de vapor limpio.

Sistema para la generación de aire comprimido.

Sistema proveedor de nitrógeno.

Sistema de drenaje.

Los sistemas críticos de apoyo para los sistemas para la purificación de agua son por ejemplo el sistema proveedor de nitrógeno, el sistema para la generación de vapor limpio y el sistema para la generación de aire comprimido.

II.2D Calificación de operadores.

La operación es el componente mas importante en un proceso. Es por esto que la calificación del operador por entrenamiento y experiencia es absolutamente esencial para el éxito de un programa de validación. El operador calificado está entrenado en todos los aspectos del trabajo técnicamente, en cuanto a productividad, buenas prácticas de fabricación, etc. Es importante en el programa de entrenamiento el enfatizar la necesidad de no hacer cambios en un proceso validado sin considerar las consecuencias de dicho cambio, tales como la necesidad de revalidar si el cambio en el proceso es significativo. Frecuentemente los problemas y fallas que ocurren son causados por cambios hechos en un sistema validado por parte de personal bien intencionado.

II.2E Materias primas y material de empaque.

La calificación de materiales involucra la imposición de especificaciones para los parámetros críticos de estos materiales. Estas especificaciones deben de ser impuestas en base al propósito del producto y en base a su uso final. Frecuentemente los materiales tendrán especificaciones asignadas aparte de aquellas que podamos encontrar en las farmacopeas oficiales.

En segundo término dentro de este contexto los proveedores deben de ser calificados. Dicha calificación usualmente incluye el análisis de muestras del producto que uno desea comprar y una auditoria a las instalaciones del proveedor.

En este punto es importante hacer ver que para el sistema de purificación de agua, la materia prima sería el agua provista por el ayuntamiento y el ayuntamiento sería el proveedor, por otro lado los materiales de los cuales estarán hechos los recipientes (estos pueden ser considerados como material de empaque) que contendrán las muestras de agua que servirán para monitorear al sistema así como el material de empaque para agua inyectable, en caso de ser producida, pueden ser revisados

II.2F Equipo.

La calificación del equipo comienza con el diseño o el proceso de selección, seguido por la instalación y la verificación de que el equipo funciona como se desea. La calificación del equipo también requiere del desarrollo de procedimientos escritos que describan la apropiada operación del equipo, el desarrollo de un programa de mantenimiento preventivo, la validación de procedimientos de limpieza y el entrenamiento del personal que usará o supervisará el uso del equipo. Los procedimientos de limpieza deben de demostrar remover adecuadamente al producto, o a la suciedad para dejar niveles aceptablemente bajos de agentes de limpieza, solventes etc. *Si el equipo debe de estar estéril o libre de pirógenos, los procedimientos empleados deberán de demostrar el ser efectivos.* Las computadoras son comúnmente empleadas como equipo para el control de procesos. La calificación de una computadora es en muchos aspectos similar a la calificación de otros equipos empleados en el sistema o proceso. Los sistemas controlados por computadora deben de ser retados con el fin de asegurarse de que el sistema funcionará adecuadamente bajo una variedad de condiciones. El proveedor del equipo por lo general facilitará programas de software para verificar el funcionamiento adecuado del sistema.

En el caso del sistema de purificación de agua los equipos que deben de calificar son, por ejemplo, el destilador, el equipo de ósmosis inversa y el, el dosificador de cloro.

II.2G Instalaciones

La calificación de las instalaciones incluye cuatro fases: diseño, construcción, verificación y mantenimiento continuo y monitoreo.

En la fase de diseño o planeación el propósito de la instalación, el producto o productos a fabricar, las buenas prácticas de fabricación y los requerimientos de eficiencia, así como el costo deben de ser considerados. El diseño de los sistemas críticos es prioritario. El flujo de personal y de material para evitar contaminación cruzada y otros problemas debe de ser estudiado. Hay que tomar en cuenta las superficies de los cuartos, especialmente en áreas asépticas, debe de ser fácilmente sanitizados. Finalmente todo debe de ser documentado, dibujos, especificaciones escritas etc.

La *fase de construcción* requiere de cuidadosa supervisión para asegurarse de que todas las especificaciones de diseño sean cumplidas. El proceso de verificación de que la instalación cumple todos los requerimientos preestablecidos comienza a la par con la construcción y termina con la instalación y calificación del equipo y de los sistemas críticos. La *fase de verificación* debe de ser documentada y las especificaciones de diseño y dibujos de ingeniería modificados si es necesario. La última *fase de calificación* de la calificación de una instalación consiste en el establecimiento de un adecuado programa de mantenimiento continuo, limpieza, sanitización y procedimientos de monitoreo ambiental.

II.2H Calificación de las etapas de fabricación.

Hay varias etapas en el proceso de fabricación para cada tipo de forma farmacéutica que deben de ser calificadas con el fin de validar el proceso completo. De modo análogo en el proceso de purificación de agua las etapas o subprocesos como la desmineralización, filtrado, ablandamiento o destilación las cada etapa del proceso llevado a cabo por nuestro sistema debe de ser evaluada.

II.3 Organizando un estudio de validación

Los programas de validación comienzan con el compromiso de la alta gerencia. El apoyo de la alta dirección es necesario, dado que el uso de una considerable cantidad de recursos será necesaria con el fin de llevar a cabo el proyecto.

Debido a que los estudios de validación son operaciones que involucran y conciernen a toda la planta, el programa es, en última instancia, responsabilidad del gerente de la planta. El gerente de la planta, generalmente nombrará a un coordinador para dirigir al equipo de validación o, en el caso de una planta pequeña, el mismo puede realizar esta tarea.

¿Cómo debemos de hacer para organizar dentro de una empresa un equipo que se encargue de validar todos los sistemas y procesos que se lleven a cabo dentro de una planta?

Trataré de manera somera de contestar a esta pregunta. Aunque los aspectos asociados con la organización de un equipo de validación son muchos y variados, en general los retos asociados con la organización de equipos que se encarguen de validar pueden ser divididos en tres áreas que son:

- a) Establecimiento de la organización o equipo.
- b) Operarla con base en calidad y costo/ efectividad.
- c) Mantener a la organización o al equipo funcional.

Al establecer un equipo o departamento lo mas importante es establecer una misión para el mismo, esto con el fin de definir apropiadamente cuál es su papel dentro de la empresa. Esto es necesario no solo de un modo tal que los miembros del equipo de validación entiendan cual es su trabajo sino para que otros grupos de su corporación con quienes este equipo interactúe, también lo comprenda.

Aunque hay una amplia variedad de misiones para los diferentes equipos de validación dentro de la industria farmacéutica, la misión primordial que da pie a la formación de departamentos de validación en todas las compañías es la satisfacción de los requerimientos reglamentarios en cuanto a contar con procesos validados. Desde la publicación de las buenas prácticas de fabricación, el satisfacerlas ha sido una misión fundamental para este tipo de departamentos.

Las validaciones pueden ser llevadas a cabo básicamente de dos maneras diferentes, lo puede llevar a cabo un equipo encargado de las responsabilidades en cuanto a validación o por una unidad coordinada que supervisa la operación que otros llevan a cabo, en este último caso el trabajo puede ser realizado por consultores o firmas de subcontratistas.

Al definir la misión es importante definir desde que perspectiva se llevará a cabo el estudio de validación, esto es si la validación será prospectiva, retrospectiva o concurrente, en este punto es importante aclarar que la misión del equipo de validación irá cambiando de proyecto a proyecto de validación o de revalidación a revalidación.

Ya sea que el objetivo de la validación, sea la verificación de la observancia de las regulaciones o que estos también sean la optimización o resolución de problemas del proceso, la unidad de validación requiere de la asistencia de muchas otras organizaciones. Estas incluyen al grupo de metrología y a los laboratorios de prueba. Debido a estas relaciones de dependencia, los grupos de validación en algunas ocasiones han sido

estructuradas para realizar estas operaciones de apoyo ellas mismas. La dependencia por parte de la validación exitosa de una adecuada calibración de grabadoras e instrumentos de control de proceso provee de justificación para la inclusión de una unidad de calibración dentro del equipo de validación. El ignorar la necesidad de contar con instrumentos calibrados puede llevarnos a un desperdicio de esfuerzos gastados en un supuesto estudio de validación. Otra función de la cual depende la unidad de validación es, como ya lo mencionamos, los laboratorios, tanto analíticos como microbiológicos, usualmente lo que se hace es apoyarse en el laboratorio de control de calidad, sin embargo en algunos casos los grupos de validación cuentan con sus propios mini laboratorios.

Al seleccionar a los miembros del equipo de validación, la misión del mismo ejerce influencia sobre dicha selección, principalmente en el tipo de estudios con el que se requiere que cuenten los integrantes.

Los equipos de validación están integrados por individuos de diferentes áreas y que por lo tanto cuentan con diversos tipos de formación académica, la composición del equipo de validación dependerá del componente del proceso o sistema que se encuentre bajo estudio y de las disciplinas técnicas disponibles, lo cual generalmente varía dependiendo del tamaño de la compañía. Normalmente individuos con formación y experiencia en las siguientes disciplinas están envueltos en el programa de validación dentro de las plantas:

- 1) Control de calidad
 - a. Área de pruebas químicas.
 - b. Microbiología.
 - c. Aseguramiento de la calidad.
- 2) Producción.
- 3) Ingeniería.
- 4) Investigación y desarrollo.

Otras funciones frecuentemente envueltas son:

- 5) Entrenamiento, para calificación del personal.
- 6) Estadistas, para el diseño experimental y evaluación y análisis de información.
- 7) Seguridad.
- 8) Compras, para la calificación de los proveedores de materias primas y empaques.
- 9) Un grupo conocedor de asuntos relacionados a la legislación en torno a la industria farmacéutica.

Aún mas importante que el área de formación son tres habilidades, capacidad de resolución de problemas, habilidades interpersonales y habilidades para comunicarse de manera oral y escrita.

Una propuesta que puede ser usada efectivamente y proveer beneficios es la incorporación de un técnico de validación, estos individuos son usualmente operadores de producción experimentados quienes han sido promovidos.

Una vez que la misión del departamento y el equipo han sido definidos y formalizados el reto es implementar un plan. Para alcanzar sus objetivos el equipo de validación necesita interactuar con diferentes grupos, dentro de la compañía, los cuales incluyen:

Investigación y desarrollo, que está envuelto con la introducción de nuevos productos así como con el mejoramiento de procesos existentes.

Ingeniería, cuando el equipo de validación se envuelve con nuevos equipos o instalaciones.

Producción, cuyos procesos requieren de validación.

Mantenimiento, esto en virtud a que estos pueden generar cambios dentro de los equipos o sistemas y se requerirá de un control de cambios.

Control de calidad/ operaciones de aseguramiento de calidad, incluyendo laboratorios de prueba, administradores y especialistas en el cumplimiento con las regulaciones.

Asociaciones profesionales, dado que las interacciones de profesionales de la validación con sus semejantes de otras compañías, se ha probado, invaluable. De manera común estas se llevan a cabo a través de juntas patrocinadas por sociedades, universidades o organizadores de seminarios. Dichas juntas son extremadamente benéficas no solo debido al conocimiento impartido durante las presentaciones, sino debido a la posibilidad de discutir problemas y experiencias personales en el ámbito profesional de las validaciones.

Las interacciones con la FDA son parte la experiencia de trabajo de cualquier profesional que trabaja en validación y aunque pueden llegar a ser algo estresantes, la oportunidad potencial de una experiencia de aprendizaje, está ahí. Las interacciones generadas durante estas investigaciones son frecuentemente un reto y pueden traer muchos beneficios, tanto para la firma como para los encargados de llevar a cabo las validaciones.

Para la realización continua de los objetivos de validación, la calidad de los integrantes del equipo de validación debe de ser mantenida. Un programa de educación continua es crítico para lograr esto. Es necesario para la organización el proveer a los integrantes con oportunidades para tomar cursos que pueden ayudarlos para mantenerse actualizados. Otra forma de generar fuerza técnica para la organización entera es a través de la transferencia interdepartamental de personal. Los profesionales de la validación están concientes de los procedimientos de la fabricación de calidad y pueden aplicar estos conceptos en los grupos de producción o aseguramiento de la calidad. Las áreas como investigación y desarrollo o ingeniería pueden también encontrar la experiencia del personal de validación útil en operaciones de llenado.

III. EL AGUA.

El agua es una sustancia que por poseer propiedades muy peculiares, tales como la capacidad de formar puentes de hidrógeno, (a raíz de esto es un solvente muy poderoso) es un excelente candidato para ser vehículo en diversos tipos de formulaciones.

Me parece ahora relevante definir lo que es el agua desde un punto de vista farmacéutico, para esto primero definiré lo que es un componente.

Componente es cualquier ingrediente destinado a utilizarse en la fabricación de un producto farmacéutico, incluyendo a aquellos que no aparecerán o se encontrarán presentes en tal producto farmacéutico.

El agua desde un punto de vista farmacéutico es un componente del producto dado que esta se emplea tanto para formar parte de las formulaciones como en varias operaciones del proceso para posteriormente eliminarse o simplemente para enjuagar las superficies que tengan contacto con el producto farmacéutico.

Con respecto a las clasificaciones hay una amplia variedad de terminología empleada para clasificar al agua. Para esto se puede hacer referencia al tipo de agua según su fuente de obtención, procesos empleados para purificarla, calidad (microbiológica y química) o uso. Diferentes tipos de clasificaciones son empleadas dentro de un mismo grupo de trabajo y esto puede llevarnos a desarmonías, malos entendidos, particularmente en el caso de este texto, a una comprensión inadecuada del mismo.

Algunos tipos de agua basándose en estos criterios serían:

1. No-potable (o de pozo clasificada por su origen).
2. Agua potable (uso)
3. USP Agua purificada (calidad química y microbiológica)
4. USP Agua para la fabricación de inyectables (uso).
5. USP Agua estéril para inyección (uso y calidad microbiológica).
6. USP Agua estéril para inhalación (uso y calidad microbiológica).
7. USP Agua bacteriostática para inyección (uso y calidad microbiológica).
8. USP Agua estéril para irrigación (uso y calidad microbiológica).

Otros tipos de agua son: agua para enjuague inicial y limpieza (uso), agua para enfriamiento de producto (uso), agua para enjuague final (uso).

El comité de la farmacopea de los Estados Unidos ha impuesto estándares para los fármacos en Estados Unidos y estos han servido como modelo para la imposición de estándares en otros países, incluyendo la República Mexicana. Uno de los compendios generados por dicho comité, la farmacopea de los Estados Unidos (USP) contiene los estándares para los medicamentos así como para otros artículos. Su otro compendio El formulario nacional (NF), impone los estándares para los ingredientes de los medicamentos. Ambos compendios, se publican bajo una misma portada titulada US Pharmacopeia/ National formulary

El acta conocida como Food Drug and Cosmetic acta reconoce a la farmacopea como un compendio oficial de estándares y obliga a la FDA a hacer cumplir estos estándares

La USP contiene una sección de información general, la cual tiene un estatus casi legal, pero no tiene tanta fuerza como las monografías contenidas en dicho compendio.

Entre las monografías contenidas en la USP se encuentran las monografías de cuatro tipos de agua que pueden formar parte de formas de dosificación terminadas. Estos tipos de agua pueden también ser empleadas para otros propósitos en la fabricación de medicamentos por ejemplo como agua para enfriamiento o como agua para lavado y enjuague.

El agua purificada (PW) se describe en la farmacopea de los Estados Unidos como sigue:

" Agua purificada es agua obtenida por destilación, intercambio iónico, ósmosis inversa u otro proceso factible. Es preparada a partir de agua que cumple con las regulaciones de la agencia federal de protección ambiental con respecto al agua potable. No contiene sustancias agregadas." De esto se entiende que de no contar con agua potable el agua de la cual se parte debe de ser tratada para lograr que esta adquiera características que satisfagan a estos estándares. Con respecto a sus características microbiológicas está escrito en la monografía que debe de cumplir con los estándares impuestos por la EPA para agua potable (40 CFR 141.14; 141.21).

Entre las especificaciones contenidas en la guía de información denominada "action guidelines for the microbial control of ingredient water" (hay que recordar que estas guías informacionales tiene un estatus cuasilegal) de la USP encontramos la de conteo microbiano (aeróbico) total que nos dice: " Un conteo microbiano (aeróbico) total que podría ser usado para agua potable es 500 unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro. Una guía general para PW puede ser 100 UFC/ml". Es evidente que el lenguaje empleado puede dar pie a ambigüedades en torno a las características microbiológicas del agua potable. Esta sección también sugiere que los límites microbiológicos para PW deben de estar basados en el uso que se pretende darle al agua, en la naturaleza del producto que está siendo fabricado y en el efecto del proceso de fabricación sobre los organismos residentes. Todo esto nos lleva a la conclusión de que los límites microbiológicos para PW deben de ser definidos caso por caso.

Los valores no microbiológicos de la USP parecen tener un origen incierto, ya que nada dentro del mismo documento se relaciona directamente a ellos. "Algunos de los valores pueden ser trazados hasta épocas tan alejadas como el año 1840. Los registros de confirmación, simplemente han desaparecido. Las especificaciones para metales pesados datan de entre los años 1880-1890. Preocupaciones de esa época eran las tuberías de plomo empleadas en esa época, empleadas como conductos de agua. La necesidad de actualizar tales valores es reconocida: Esfuerzos actuales ofrecen la promesa de nuevos y mas pertinentes números, designaciones y métodos (Belson, 1990)".

En cuanto al contenido de cloro de PW es importante mencionar que aunque algunas personas consideren que el cloro no es una sustancia ajena o extraña al agua, los inspectores de la FDA no están de acuerdo con esto, por lo que no es recomendable emplearlo como agente de control microbiológico en el agua purificada.

El agua para inyección (WFI) que es la de principal interés en este trabajo según la USP, se define del modo siguiente: " agua para inyección (WFI), es agua purificada por destilación u ósmosis inversa". No contiene sustancias agregadas.

La farmacopea japonesa reconoce a la ultrafiltración como un método factible para obtener WFI. Según la farmacopea europea y la farmacopea británica, el agua WFI puede prepararse exclusivamente por destilación. Esta es la misma práctica que se sigue en Escandinavia y en Australia también. La ósmosis inversa no es considerada como una opción.

La monografía de la USP no da especificaciones en cuanto al contenido bacteriano de WFI. Sin embargo especifica que esta no contiene mas de 0.25 unidades de endotoxina por mililitro, lo cual hace poco importante imponer límites microbiológicos. La monografía también dice que el agua para inyectables es agua cuyas características le permiten ser empleada como solvente en formulaciones de productos parenterales. Con respecto a sus

otros límites, está escrito en la USP que el agua para inyectables debe de cumplir con las especificaciones impuestas para el agua purificada.

El agua para inyectables es empleada en la formulación de parenterales de gran volumen, estas son preparaciones destinadas para la inyección intravenosa en humanos en dosis unitarias de 100 o mas mililitros. El proceso para la fabricación de los (LVP's) implica una esterilización terminal en contenedores de dosis única, lo cual, actualmente se lleva a cabo mediante el empleo de calor y de manera poco común mediante el uso de radiación. Actualmente el término LVP's también incluye a las infusiones intravenosas, soluciones para irrigación, dialisados peritoneales y unidades colectoras de sangre que contienen anticoagulantes.

La USP no emplea el término LVPs. En su lugar emplea el término soluciones intravenosas de grandes volúmenes lo cual excluye a las soluciones para irrigación a los dialisados peritoneales etc.

Se había dispuesto, originalmente, que el límite de Endotoxinas para el agua WFI, fuera de 0.5 UE/ml dado que esa era la sensibilidad de la prueba empleando un conejo. Aunque la prueba de aglutinamiento de lisado de amebocito Limulus (LAL), tiene una sensibilidad de 0.03 UE/ml se tomó como límite 0.5 UE/ml para dar tiempo a la sustitución de la primer prueba por la segunda. En la preparación de grandes volúmenes de parenterales en donde ingredientes son disueltos en el agua para inyectables, cabe la posibilidad de que los ingredientes agregados contribuyan a incrementar el nivel de Endotoxinas. En este caso el estándar para el agua para inyectables fue impuesto con un valor de 0.25 UE/ml para que el LVP no exceda el límite de 0.5 UE/ml. El límite de Endotoxinas para WFI empleada en la fabricación de LVPs debe de considerar el que una solución LVP (en la forma en la que sea administrada p ejem. A una velocidad de 1 litro por hora) no debe de aportar a un paciente una cantidad mayor de 5 UE por kilogramo de peso.

Con respecto al Agua estéril para inyección, la USP nos dice que esta es agua para inyección esterilizada y debidamente empacada. No contiene agentes antimicrobianos u otras sustancias agregadas. Es empacada en contenedores de dosis única de no mas de un litro. Su nivel de Endotoxinas no debe de exceder los 0.25 UE/ml.

El uso que se le pretende dar, según la USP, es como solvente de sólidos que deben de ser distribuidos secos debido a su inestabilidad en solución.

Su etiqueta debe de advertir que su inyección intravascular no es factible a menos de que primero se haga algo para darle isotonicidad. Resulta evidente en este momento que la diferencia entre agua para inyectables y el agua estéril para inyección es que la última es un producto terminado mientras que la primera es un componente de medicamentos parenterales.

El agua bacteriostática para inyección, según la USP es agua estéril para inyección que contiene uno o mas agentes antimicrobianos factibles (con esto se refieren a que deben de ser factibles para ser administrados vía intravascular). Debe de ser dispensada en contenedores de dosis única o multidosis que no excedan los 30 ml de volumen. Los contenedores deben de ser adecuadamente etiquetados indicando los tipos y cantidades de agentes antimicrobianos contenidos y también debe de tener impresa la leyenda "no administrarse a neonatos". Este tipo de agua debe de cumplir con los mismos estándares que el agua estéril WFI, excepto por la forma en la que se envasa.

Con respecto al uso tenemos que cuando una solución va ser diseñada para aplicaciones parenterales, el agua estéril para inyectables debe de ser usada de otro modo el agua bacteriostática para inyección es empleada. El agua bacteriostática para inyectables es envasada en cantidades no mayores a 30 ml debido a que contiene agentes antimicrobianos. En contraste el agua estéril para inyección debe de dispensarse en envases de dosis única de no mas de 1 litro debido a que carece de la protección que proveen los agentes antimicrobianos.

La USP también designa otros tipos de agua como lo son el agua para irrigación y el agua estéril para inhalación, los cuales cumplen con todas las especificaciones impuestas para el agua estéril para inyección, excepto por que pueden envasarse en contenedores con un volumen mayor de un litro y por que deben de ser debidamente etiquetados indicando su uso.

El agua para lavado y enjuague son otro tipo de agua farmacéutica, pero a diferencia de los tipos de agua anteriores no se emplean como ingredientes en formulaciones o como formas de dosificación. Su uso en un proceso farmacéutico requiere de su conformación a las regulaciones federales y no a estándares de compendios como la USP.

El uso de agua potable es factible para la limpieza y enjuague inicial, dado que su contenido microbiológico puede ser mantenido bajo control. Para esto pueden emplearse cloro o calor, teniendo mediante el uso del último recurso que la limpieza es mejor empleando agua caliente.

El agua para limpieza y enjuague inicial no tiene que cumplir con estándares regulatorios químicos, que estén por encima de aquellos con los cuales debe de cumplir el agua potable y puede ser empleada en conjunto con jabones y otros agentes de limpieza para lavar superficies que no tienen contacto con el producto como paredes y el piso.

De acuerdo con el párrafo 212.224 de la propuesta para buenas prácticas de fabricación de LVPs, el agua usada para limpieza o enjuague inicial de las superficies que entran en contacto con los medicamentos o sus componentes deben de:

1. Cumplir con las estipulaciones prescritas en los estándares de EPA para agua potable.
2. Ser sujeta a procesos de cloración para el control de la población microbiológica.
3. Contener no mas de 50 microorganismos por cada 100 mililitros.

El agua purificada o el agua WFI son empleadas a veces para todas las fases de limpieza, cuando su uso es bajo y no hay otros pretratamientos disponibles, aún así la práctica mas común es usar agua ablandada que ha pasado por un proceso de ósmosis inversa para el preenjuague, para hacer soluciones para lavado, y todos los enjuagues posteriores excepto por el final, el cual se hace con agua purificada en el caso de la producción de productos no parenterales y con agua WFI en el caso de la fabricación de productos enterales.

Con respecto al agua para enfriamiento de productos, la FDA especificó que los límites microbiológicos deben de ser 1.0 UFC/100 ml. Parece no haberse definido un límite para Endotoxinas. El agua purificada clorada puede constituir agua adecuada para el enfriamiento de productos. El agua para inyectables también puede servir para este propósito. Aquí es importante recordar que una ausencia total de microorganismos es siempre deseable, en la elaboración de productos parenterales.

Dado que deberemos de cumplir con la legislación local, me parece importante incluir las definiciones de los diferentes tipos de agua, que se encuentran descritas en la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos así como la monografía completa del agua para la fabricación de inyectables:

Agua de alta pureza (reactivo):

Reúne los requisitos establecidos para metales pesados bajo el rubro de agua purificada y se encuentra exenta de cobre. Este tipo de agua puede ser preparada, pasando agua destilada a través de un cartucho de deionización, empacado con resina de lecho mixto, grado nuclear para luego ser pasado a través de una membrana de éster de celulosa con un tamaño de poro que no deberá de exceder 0.45 micrómetros. No emplear tubería de cobre. Las líneas de descarga del agua así tratada deberán ser enjuagadas con parte del agua de alta pureza resultante, antes de que el resto de esta agua pueda ser envasada. Cuando el límite de conductividad sea excedido, deberá de cambiarse el cartucho del deionizador.

Agua purificada:

El agua purificada puede ser obtenida por destilación, ósmosis inversa, tratamiento por intercambio iónico u otro método apropiado y no contiene sustancias que le hayan sido añadidas. No debe de emplearse agua para la fabricación de inyectables. Posee una conductividad de 1.25 micro siemens / cm. Es un líquido transparente incoloro e inodoro.

Agua inyectable:

El agua inyectable, es agua para la fabricación de inyectables que ha sido envasada y esterilizada y a la que no se le han agregado agentes antimicrobianos u otras sustancias. Posee una conductividad de 1.25 microsiemens / cm. El contenido de los envases debe de ser transparente e incoloro.

Agua Para La Fabricación De Inyectables:

El agua para la fabricación de inyectables es agua purificada por destilación o por ósmosis inversa y a la que no ha sido añadida sustancia alguna.

Endotoxinas. MGA 0316. Utilizando el método de lisado de amebocitos de *Limulus*, la concentración de endotoxina no deberá de ser mayor a 0.25 unidades de endotoxina/ ml.

Límites microbianos. MGA 0571. no mas de 50 UFC/ 100 ml en muestras de 250 ml o mayores (mesófilos aerobios) y ausencia de patógenos.

Otros requisitos

Cumple con todos los requisitos de "agua purificada".

Los requisitos para agua purificada son:

Descripción. Líquido transparente, incoloro e inodoro.

pH. MGA 0701. Entre 5.0 y 7.0 medido potenciométricamente empleando una solución por adición de 0.3 ml de solución saturada con cloruro de potasio a 100 ml de muestra.

Cloruros. A 100 ml de muestra añadir 5 gotas de ácido nítrico y 1.0 ml de nitrato de plata SR. No debe de aparecer opalescencia en la solución, luego de transcurridos 15 min.

Sulfatos. A 100 ml de muestra añadir 1.0 ml de SR de cloruro de bario. No debe de producirse turbiedad

Amoníaco. No más de 0.3 ppm. Añadir 2.0 ml de SR de yoduro de potasio mercuríco alcalino a 100 ml de muestra. El color amarillo que se produce de inmediato no es mayor que el producido en una solución control que contenga 30 microgramos de amonio añadidos al mismo volumen de agua de alta pureza que el volumen empleado para la muestra.

Calcio. A 100 ml de muestra añadir 2.0 ml de SR de oxalato de amonio. No debe producirse turbiedad.

Bióxido de carbono. A 25 ml de muestra añadir 25 ml de SR de hidróxido de calcio. La mezcla debe de permanecer transparente.

Metales pesados. MGA 0561. Ajustar 40 ml de agua purificada a un pH de 3.0 a 4.0 empleando solución 1 N de ácido acético (emplear para ajustar, papel indicador de pH con intervalo corto). Añadir 10 ml de SR de ácido sulfhídrico recién preparado y dejar reposar la muestra. Al mismo tiempo que se prepare la muestra se deberá de correr un control empleando 50 ml de la misma agua purificada que esté siendo analizada y la misma cantidad de ácido acético añadido a la muestra. Transcurridos los 10 minutos, inspeccionar la muestra y comparar con el control, ambos en tubos de Nessler apareados y observados desde la parte superior, empleando un fondo blanco. El color de la muestra no deberá de ser más oscuro que el del control.

Nitratos. No más de 0.2 ppm. Sumergir en un baño de hielo, un tubo de ensayo conteniendo 5 ml de la muestra, adicionar 0.4 ml de solución al 10% m/v de cloruro de potasio, 0.1 ml de solución al 0.1% m/v de difenilamina en ácido sulfúrico y con agitación y por goteo 5 ml de ácido sulfúrico. Transferir el tubo a un baño de agua a 323°K (50°C) y dejarlo reposar durante 15 minutos. Cualquier color azul producido en la solución no debe ser más intenso que el obtenido en una solución preparada de la misma manera y al mismo tiempo, empleando una mezcla de 4.5 ml de agua libre de nitratos y 0.5 ml de solución estándar de nitratos (diluir un volumen de solución al 0.1635 m/v de nitrato de potasio a 10 volúmenes con agua. Diluir un volumen de la solución anterior a 5 volúmenes con agua).

Sustancias oxidables. A 100 ml de muestra añadir 10 ml de solución 2 N de ácido sulfúrico y calentar hasta ebullición. Luego, añadir 0.1 ml de solución 0.1 N de permanganato de potasio y hervir durante 10 minutos. El color rosado no deberá de desaparecer por completo.

Sólidos totales. Evaporar a sequedad 100 ml de muestra en un RM y secar a 105°C durante 1 hora. El total de residuo no deberá de ser mayor a 1 mg (0.001 por ciento).

Empaque y almacenamiento. Emplear de preferencia inmediatamente después de su preparación o bien almacenar en condiciones tales que garanticen la conservación de sus características.

Agua bacteriostática para inyección:

El agua bacteriostática para inyección es agua para la fabricación de inyectables que ha sido esterilizada y que contiene uno o más agentes antimicrobianos. Debe de emplearse asegurándose de la compatibilidad del o los agentes antimicrobianos o fármacos que serán disueltos en ella.

Agua estéril para irrigación:

El agua estéril para irrigación es agua para la fabricación de inyectables que ha sido esterilizada y debidamente empacada. No contiene agentes antimicrobianos u otras sustancias. Cumple con los requisitos de las pruebas indicadas en el agua inyectable.

Incluyo también la tabla 1 de la farmacopea nacional en donde se describen las especificaciones que deben de cumplir los 5 tipos de agua antes citados.

PARTE 1 ESPECIFICACIONES FÍSICAS

Especificaciones	Para procesos		Como producto terminado			Para uso analítico	
	Agua purificada	Agua para fabricación inyectables	Agua inyectable	Agua bacteriostática	Agua para irrigación	Agua grado reactivo	Agua de alta pureza
Color	Incolora	Incolora	Incolora	Incolora	Incolora		
Olor	Inodora	Inodora	Inodora	Inodora	Inodora		
Sabor	Inspida	Inspida	Inspida	Inspida	Inspida		
Aspecto	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente		
Turbiedad	no	no	no	no	no		
Conductividad						<0.15 ucha/cm	<0.15 ucho/cm
Material particulado			Para volúmenes mayores de 100 ml: no mas de 50 partículas/ml (mayor o igual a 25 micras) Para volúmenes menores, deberá de cumplir los requisitos de la CPFEUM	Para volúmenes mayores de 100 ml: no mas de 50 partículas/ml (mayor o igual a 25 micras) Para volúmenes menores, deberá de cumplir los requisitos de la CPFEUM	Para volúmenes mayores de 100 ml: no mas de 50 partículas/ml (mayor o igual a 25 micras) Para volúmenes menores, deberá de cumplir los requisitos de la CPFEUM		

PARTE 2 ESPECIFICACIONES QUÍMICAS

Especificaciones	Para procesos		Como producto terminado			Para uso analítico	
	Agua purificada	Agua para fabricación inyectables	Agua inyectable	Agua bacteriostática	Agua para irrigación	Agua grado reactivo	Agua de alta pureza
pH (25°C)	5.0-7.0	5.0-7.0	5.0-7.0	4.5-7.0	5.0-7.0		
Cloruros	No	No	<0.5 ppm	No	<0.5 ppm		
Nitratos	<0.2 ppm	<0.2 ppm	<0.2 ppm	No	<0.2 ppm		
Sulfatos	No	No	No	No	no		
Amoniaco	0.3 ppm	0.3 ppm	0.6 ppm para volúmenes <50 ml 0.3 ppm para volúmenes mayores o iguales a 50 ml.	0.3 ppm	0.6 ppm para volúmenes <50 ml 0.3 ppm para volúmenes mayores o iguales a 50 ml.		
Metales pesados	No	No	No	No	No	No	No
Cobre						No	No
Bióxido de carbono	No	No	No	No	No		
Calcio	No	No	No	No	No		
Sólidos totales	0.001%	0.001%	Menor o igual a 30 ml 0.004%. Mayor a 30 ml y hasta 100 ml 0.003 % mayor a 100 ml 0.002%	0.001%	Menor o igual a 30 ml 0.004%. Mayor a 30 ml y hasta 100 ml 0.003 % mayor a 100 ml 0.002%		
Sustancias oxidables	No	No	No	No			

PARTE 3 ESPECIFICACIONES MICROBIOLÓGICAS

Especificaciones	Para procesos		Como producto terminado			Para uso analítico	
	Agua purificada	Agua para la fabricación de inyectables	Agua inyectable	Agua bacteriostática	Agua para irrigación	Agua grado reactivo	Agua de alta pureza
Carga microbiológica	<100 UFC/ml	<30 UFC/ 100 ml	0	0	0		
Endotoxinas		<0.25 unidad endotoxina/ml	<0.25 unidad endotoxina/ml	<0.25 unidad endotoxina/ml	<0.25 unidad endotoxina/ml		
Apirogenicidad	No	Si	Si	Si	Si		
Esterilidad	No	Si	Si	Si	Si		
Contenido bacteriostático	No	No	No	Si	No		

PARTE 4 OTRO TIPO DE ESPECIFICACIONES

Especificaciones	Para procesos		Como producto terminado			Para uso analítico	
	Agua purificada	Agua para la fabricación de inyectables	Agua inyectable	Agua bacteriostática	Agua para irrigación	Agua grado reactivo	Agua de alta pureza
Tipo de recipiente	No fibroso, cualquier material reactivo	Aceros inoxidable o vidrio tipo I	Plástico o vidrio tipo I o 2	Vidrio tipo I o II			
Tiempo límite de uso	<24 horas	En función del sistema de distribución.	En función de las pruebas de estabilidad	En función de las pruebas de estabilidad	En función de las pruebas de estabilidad		
Método de obtención	Intercambio iónico, ósmosis inversa o destilación	A partir de agua purificada por ósmosis inversa o destilación	A partir del agua para la fabricación de inyectables que ha sido esterilizada o envasada	A partir del agua para la fabricación de inyectables que ha sido esterilizada	A partir del agua para la fabricación de inyectables que ha sido esterilizada y empacada	A partir de agua destilada que ha sido pasada por un cartucho de deionización empacado con una resina de lecho mixto grado nuclear.	A partir de agua destilada que ha sido pasada por un cartucho de deionización empacado con una resina de lecho mixto grado nuclear.

Para simplificar, los diferentes tipos de agua definidos a partir de los criterios antes mencionados pueden ser reducidos a 4 tipos básicos:

A) Agua nivel I.

Comúnmente conocida como agua de pozo, es agua no tratada que puede obtenerse de la superficie de los pozos:

B) Agua nivel II.

Llamada agua potable por costumbre. Es agua potable de un suministro público o privado con grado variable de dureza y cloro agregado por razones de control microbiológico. Las

operaciones de limpieza y enjuague inicial en áreas de fabricación de parenterales pueden ser realizadas empleando agua potable con calidades química y microbiológica aceptables. El enfriamiento de productos puede ser realizado tanto mediante el uso de agua potable de calidad adecuada como mediante el uso de agua para enjuague final y formulación, o por agua que ha sido previamente esterilizada.

C) Agua nivel III.

Dentro de esta categoría entra el agua purificada que debe de ser controlada desde un punto de vista microbiológico y que debe de ser empleada únicamente cuando no se tenga otra alternativa y para formulaciones de productos no parenterales.

Este tipo de agua no debe de contener sustancias agregadas y debe de estar libre de cloruro lo que impide el uso del cloro como agente de control microbiológico.

D) Agua nivel IV.

Agua nivel IV es el nivel más crítico de agua dado que hay requerimientos muy estrictos en cuanto a su contenido químico, microbiológico y de pirógenos. Por esto el agua nivel IV es adecuada para la fabricación de productos parenterales así como procedimientos de enjuague final. Por ser comúnmente empleada la destilación en su fabricación, es también conocida como agua destilada.

A pesar de que este sistema de clasificación puede resultar más sencillo de emplear y más general que otros, dado que en cualquier país en el que deseemos comercializar nuestros productos, es siempre importante considerar las definiciones provistas por las entidades regulatorias de los países en donde deseemos comercializar nuestros productos. Sin embargo para escribir y comprender el presente texto, resultará más sencillo emplear el último sistema de clasificación, mismo al que trataré de apegarme a lo largo del resto del texto.

Antes de pasar a otro tema es indispensable hacer la aclaración, de que el agua para la fabricación de inyectables y cualquier agua que haya recibido tratamientos similares, particularmente debido a su desionización, es muy corrosiva, por lo cual se le denomina comúnmente agua hambrienta. El agua desionizada presenta un pH con valor de 7.0 solo a 25°C. A temperaturas elevadas, el pH es mucho menor de 7.0, el agua desionizada, por esto, es más agresiva en su ataque sobre los metales a mayores temperaturas. Por esto también la presencia de mayores concentraciones de minerales en el agua normal, resulta ser frecuentemente una condición protectora para la superficie de los metales. Procesos que contribuyen a la remoción de minerales del agua como la desionización o el ablandamiento, colocan al sistema "interfase metal-agua" en un punto más lejano al equilibrio, haciendo necesario entonces, que este sea alcanzado, mediante la disolución del metal o metales presentes en la interfase.

Esto resulta ser importante, dado que es un factor que impactará la decisión en cuanto a los materiales de construcción que utilizaremos en nuestro sistema de agua.

IV. CONOCIENDO LOS SISTEMAS DE PURIFICACIÓN DE AGUA

(Procesos empleados en la purificación del agua, sus fundamentos y equipo comúnmente empleado)

El agua tiene varios usos en el contexto de la industria farmacéutica; es usada para limpieza general del equipo, limpieza de material de vidrio de laboratorio, para la limpieza de los contenedores del producto final, para preparar agentes de sanitización, para usarla en esterilizadores de vapor, como parte de la formulación de medicamentos y como producto final. Esta gran diversidad de usos hace necesario, por un lado, contar con especificaciones para cada tipo de agua, de las cuales ya hemos hablado, y por otro lado especificaciones para los sistemas de purificación que generarán cada tipo de agua. El primer tipo de especificación que debe definirse, es el tipo de subprocesos que deberán de llevarse a cabo con el fin de que nuestro proceso de purificación rinda agua de la calidad deseada y por supuesto, el equipo que llevará a cabo estos subprocesos.

Para producir repetiblemente, agua de calidad controlada se requiere del diseño de un proceso de tratamiento efectivo. Para seleccionar los tipos de subprocesos que intervendrán en el proceso de purificación de agua y el equipo que será capaz de llevar a cabo estos subprocesos, es primordialmente importante considerar cuál es el o los tipo de agua que deseamos obtener y cuál es la materia prima de la cual disponemos, esto es, el agua que podemos adquirir en la localidad, en donde se encontrará la planta.

Es importante aclarar que el tratamiento de agua para uso farmacéutico se puede dividir en dos etapas: un tratamiento para cumplir con estándares de salud pública, que es normalmente realizado por una instalación municipal; y un tratamiento que será dependiente de el uso que se le dará al agua dentro del contexto de los procesos farmacéuticos.

En este punto es lógico pensar que resulta siempre conveniente instalar las plantas en aquellos lugares en donde podamos contar con servicio de agua potable, sin embargo, esto no es siempre posible ni tampoco indispensable y de ser este último, el caso, nuestro sistema de purificación de agua deberá de contar con los elementos necesarios para poder darle un tratamiento adecuado al agua de la cual partamos, un tratamiento equivalente al que sería provisto por la planta del municipio que será capaz de proveernos el agua de la calidad necesaria para poder después aplicar otro tipo de tratamientos a esta agua "intermediaria".

Algunas de las técnicas empleadas en el tratamiento del agua son:

IV.1 Filtración.

La filtración, se puede dividir en tres clases principalmente:

1. Prefiltración, que remueve sólidos suspendidos, su eficiencia puede incrementarse mediante la adición de agentes químicos como alumbre o sulfato ferroso, para producir coagulación. Los medios filtrantes pueden limpiarse como en el caso de los filtros de arena o multimedia, o pueden reemplazarse como en el caso de los filtros de cartuchos. El propósito principal de estos filtros es prevenir la contaminación proveniente de otros equipos de purificación o prolongar la vida de uso del resto del equipo de purificación.

2. Microfiltración o filtros para retener bacterias, que son filtros absolutos de un tamaño de poro de 0.22 micrómetros que pueden remover grandes cantidades de bacterias.

3. Ultrafiltración (UF) que emplea membranas con tamaño de poro intermedio entre los tamaños empleados para la microfiltración y los empleados para la ósmosis inversa (0.001-0.01 micrómetros.) este equipo puede remover partículas y bacterias pero pueden no remover pirógenos dependiendo del tamaño del poro de la membrana y de la naturaleza de los contaminantes pirogénicos. No puede remover sales.

Los medios filtrantes se clasifican de manera general en dos clases:

1. De profundidad. Constituidos por matrices de esférulas o fibras orientadas al azar, unidas, comprimidas o entretrejidas que forman múltiples canales entrelazados por donde los fluidos pueden pasar. Su ventaja es que tienen una gran capacidad de retención tanto en la superficie del medio como a lo largo de los canales. Entre sus desventajas tenemos que el medio filtrante puede migrar y que tienden a contaminarse fácilmente.

2. De superficie, que consisten en estructuras, rígidas, uniformes y rígidas que retienen a los contaminantes en su superficie. Entre las ventajas de usar este tipo de medios tenemos que este no migra, el tamaño de las partículas que se retienen puede definirse según necesidades, no hay tantos problemas de contaminación microbiológica. Su desventaja es que tienen una baja capacidad de retención.

IV.2 Ablandamiento.

La dureza del agua se define como la presencia de impurezas formadoras de sarro como calcio, magnesio o sílica. Los compuestos formados presentan un decremento en su solubilidad al incrementarse la temperatura y de este modo tienden a depositarse en las tuberías y el equipo en los cuales la temperatura del agua se incrementa. El agua puede ablandarse químicamente mediante la adición de hidróxido de calcio para reaccionar con los bicarbonatos de magnesio y calcio para formar carbonatos insolubles que precipitan. El sulfato de calcio, que puede formar sarro, puede ser removido mediante el uso del carbonato de sodio, que reacciona para formar carbonato de calcio insoluble y sulfato de sodio el cual es soluble y no forma sarro.

La dureza también puede eliminarse por intercambio iónico, empleando para esto materiales de zeolita, los cuales tienen la capacidad de intercambiar iones sodio por iones calcio y magnesio. Antes de que a las camas de zeolita se les terminen los iones sodio, estas deben de ser regeneradas por una fuerte salmuera de cloruro de sodio. Antes de volver a emplear el ablandador, la salmuera empleada es evacuada empleando agua filtrada.

El ablandamiento por el método químico es dependiente del tiempo y se ve afectado por el grado de eficiencia de la mezcla y de la separación. Ninguno de los dos métodos es capaz de remover la sílica de manera efectiva, aunque el método químico al ser llevado a cabo con un incremento en la temperatura (95-120°C) removerá algo de sílica.

IV.3 Deionización

La técnica de deionización que se emplea comúnmente, se fundamenta en el intercambio iónico entre el agua y resinas sintéticas orgánicas las cuales sustituyen a los aniones y cationes presentes en el agua por iones hidroxilo o iones hidronio, según sea el caso. El tratamiento puede llevarse a cabo empleando camas aniónicas y catiónicas separadas o empleando camas mixtas que no son nada más que camas con una mezcla de resinas aniónicas y catiónicas. Las resinas catiónicas son regeneradas mediante un enjuague con ácido, mientras que las resinas aniónicas se regeneran mediante enjuagues con sosa cáustica. Aun que el empleo de las camas mixtas es más efectivo, estos arreglos son más difíciles de regenerar.

Al hablar de las camas catiónicas podemos hablar de dos tipos de camas las débiles y las fuertes. Las débiles son suficientemente capaces de remover los aniones convencionales, mientras que las fuertes se colocan en los sistemas para remover la sílica soluble, así como el dióxido de carbono.

Los agentes regeneradores para las resinas de intercambio iónico son almacenadas en la forma de ácido sulfúrico Baumé 66 e hidróxido de sodio al 50%. *La concentración de la base regeneradora es del 4%. El ácido es empleado en concentraciones del 2 y el 4%. El uso inicial de una concentración de ácido sulfúrico del 2% evita la precipitación de sulfato de calcio evitando concentraciones de esta sal que estén por encima de su concentración de saturación a la temperatura de operación. La regeneración de la resina catiónica es entonces completada con la disolución de ácido sulfúrico al 4%. La regeneración de las camas de intercambio iónico se puede llevar a cabo aproximadamente cada 2 días, o de manera más precisa, después de cada 50,000 galones (200,000 L) de agua, aunque esto en realidad depende de la calidad del agua de alimentación.*

IV.3 Reducción de la carga microbiana mediante el uso de ozono.

El ozono es un biocida muy eficiente debido a que es rápido y efectivo frente a una amplia gama de microbios incluyendo a los virus, de hecho ningún microorganismo es inmune frente a sus efectos biocidas. El ozono también ofrece la ventaja de poder ser removido del agua en cuestión de segundos por la acción de la radiación ultravioleta (254 nm.) En términos cuantitativos, se requieren de 90,000 microrads/cm²seg de luz UV para eliminar completamente 1 ppm de ozono.

Las unidades dispensadoras de ozono suelen estar constituidas por un sensor de ozono, un inyector de ozono que responde a las variaciones en la concentración de ozono y que cuenta con una superficie tal que maximiza el contacto del gas con el agua, cuentan también con la unidad generadora de ozono que puede funcionar por diferentes mecanismos.

IV.4 Reducción de la carga microbiana mediante el uso de luz ultravioleta.

Las longitudes de onda correspondientes a la parte del espectro denominada ultravioleta, tienen efectos germicidas. Producen reacciones fotoquímicas que involucran a las biomoléculas del organismo que se expone. Las alteraciones moleculares resultantes inhiben el crecimiento microbiano y en altas dosis lo eliminan. Es usual encontrar como elementos de los sistemas purificadores de agua lámparas que emiten luz ultravioleta, a veces las unidades cuentan con sensores luminosos que indican cuando es que las lámparas deben de

ser reemplazadas, limpiadas o cuando la unidad presenta deficiencias. En este punto es importante hacer notar que las lámparas de ultravioleta tienen una capacidad de reducir la carga microbiana muy limitada.

IV.5 Destilación

La destilación es el método tradicional de producir agua nivel IV. La destilación, envuelve el elevar la temperatura del agua entrante de un línea de alimentación hasta la temperatura de ebullición en un ambiente confinado, para que el vapor generado pase por un separador (para reducir el acarreamiento de gotas no vaporizadas), una subsecuente condensación por enfriamiento genera agua pura que es entonces descargada del aparato. Las impurezas son dejadas atrás en el evaporador. La destilación para propósitos farmacéuticos requiere de un alto grado de refinamiento para poder prevenir la recontaminación por crecimiento bacteriano en áreas aisladas del sistema, por las impurezas remanentes en el destilador o por degradación del material.

Dado que el agua forma puentes de hidrógeno, los cuales son un tipo de interacción intermolecular muy fuerte, la destilación es un proceso que requiere de una inversión considerable de energía (calor latente de evaporación) aproximadamente 2250 J/g de agua para evaporización (80 Kcal. para elevar el agua de la temperatura ambiente hasta 100°C y 540 Kcal. adicionales para hacer pasar el agua a su fase gaseosa) y una cantidad equivalente de energía para la condensación (se requieren de 9 a 12 litros de agua fría (5°C) para producir un litro de destilado).

El sistema es generalmente diseñado de acuerdo a las necesidades de la planta, al tipo de agua de alimentación, tipo y cantidad de energía disponible etc.

Hay tres métodos principales para destilar agua: destilación de efecto único, destilación multi-efecto y destilación por compresión de vapor.

El método de destilación que solía ser el más común, destilación de efecto único, emplea simplemente un contenedor de evaporación un separador y un condensador (intercambiador de calor), en este tipo de unidades el agua es evaporada y condensada en una misma etapa.

Los equipos de destilación hoy en día se diseñan para mejorar la eficiencia del proceso, reduciendo con esto el costo del producto.

Los destiladores de múltiple efecto emplean dos o más evaporadores en serie, en ellos el calor latente en el vapor destilado de un efecto o etapa vaporiza el agua en la siguiente etapa. En la destilación por compresión de vapor se recupera el calor latente en el evaporador y se usa un compresor, para comprimir el vapor, para de este modo elevar la temperatura y presión, para poder emplearlo como fuente de calor para el evaporador.

Los destiladores convencionales son los más fáciles de entender y son mecánicamente simples por lo que requieren de una menor atención y mantenimiento por parte del operador. Si se desea el destilador puede ser modificado para producir tanto vapor limpio para procesos como agua destilada. Los destiladores convencionales son más caros de operar que los configurados como destiladores de múltiples efectos.

Una ventaja del uso de la destilación, es que el agua pasa por un cambio de fase a una temperatura mayor a 100°C bajo condiciones normales de presión. Esto ayuda a matar cualquier microorganismo viviente y a preservar las condiciones sanitarias del sistema. También, un cambio perfecto de fase dejaría atrás todas las impurezas químicas y físicas,

dejando solamente vapor de agua. Después de que el vapor se condensó a agua líquida, esta se mantiene a presiones mayores que el agua de menor pureza minimizando, con esto la posibilidad de que el agua de mayor pureza se contamine.

En resumen, la destilación es el método más aceptado para producir agua para propósitos críticos en la industria farmacéutica, es también el más seguro, pero el más costoso, debido a los costos capitales y operacionales. Es por esto que no resultará ser el método más factible para propósitos en los que no se requiere de agua nivel IV.

IV.6 Osmosis inversa.

Ósmosis inversa se define como el proceso de separación de los solutos, del agua, mediante la aplicación de presión sobre una disolución de una mayor concentración, la cual está en contacto con una membrana semipermeable, para producir una disolución de menor concentración. Los solutos pueden estar cargados (iones) o pueden ser esencialmente neutros.

Las partículas cargadas son excluidas debido a la tensión superficial de la interfase agua-membrana. Los iones monovalentes, no son excluidos al mismo grado que los iones de carga mayor. Las impurezas no cargadas son excluidas por un mecanismo de tamiz de forma tal que el tamaño y la masa molecular de la sustancia en cuestión, son los atributos más importantes. Cuanto mayor sea la masa molecular o el tamaño de una sustancia más eficientemente será excluida. Así de este modo los virus, bacterias y pirógenos pueden ser removidos mediante el empleo de este método.

La calidad (orgánicos o inorgánicos) y la cantidad de los solutos en el agua de alimentación puede afectar de manera importante la funcionalidad de las membranas semipermeables, es por esto que los sistemas de ósmosis inversa son frecuentemente, una secuencia de operaciones de tratamiento de agua en los que la unidad de ósmosis inversa, es en sí el elemento clave. El sistema es generalmente construido especialmente para cada planta tomando en cuenta principalmente la calidad del agua de la cual partiremos y tomando en cuenta también la calidad del agua que se desea obtener.

Aunque el agua potable de calidad adecuada puede ser empleada directamente como agua de alimentación a una unidad de ósmosis inversa, un ajuste de pH o agua blanda es comúnmente empleada. Un factor de importancia cuando se emplean estas unidades es la turbidez (concentración de limo) y también la concentración de carbonato de calcio, ya que estas sustancias aceleran el que las membranas semipermeables se tapen. Otras sustancias presentes frecuentemente en el agua de alimentación (por ejemplo hierro, manganeso, sílica y cloruro) pueden afectar la eficiencia y la vida de uso de las membranas ya sea tapando los poros o reaccionando químicamente y degradando. *Las membranas en el sistema están sujetas a una frecuente contaminación microbiológica, es por esto que la concentración de cloro debe de mantenerse a niveles apropiados, en todas las etapas anteriores, en donde sea posible que el cloro esté presente, para disminuir el crecimiento microbiano. Con las membranas sensibles al cloro, otros agentes sanitizantes (por ejemplo el formaldehído) son usados para el control del nivel microbiológico en el sistema. Las sustancias orgánicas de bajo peso molecular (de peso molecular aproximado a 200) no son generalmente eliminadas eficientemente empleando membranas de ósmosis inversa. Ciertos gases disueltos como el cloro, dióxido de carbono y amonio, pueden pasar a través de las membranas, por lo cual, si se espera, que estas sustancias orgánicas o gases estén presentes en el agua de alimentación, se deben de hacer algunas provisiones para su remoción. El carbón activado es generalmente efectivo removiendo gases y contaminantes orgánicos.*

La integridad de las membranas puede ser probada mediante el uso de colorantes de peso molecular conocido, pero este método es mas efectivo en la prueba de goteras grandes. La prueba de exclusión de iones (por ejemplo iones sodio o magnesio) mide el desempeño de las membranas para impedir el paso de iones. la calidad del agua para sistemas de ósmosis inversa debe de ser continuamente monitoreada con un conductímetro para proveer información en cuanto al desempeño del equipo.

V. VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE PURIFICACIÓN DE AGUA.

V.1 Definición de validación del sistema purificador de agua.

La validación del sistema purificador de agua se puede definir como la obtención y documentación de evidencia objetiva que nos permitirá tener la seguridad de que un sistema específico, de manera consistente, producirá agua de calidad predecible al ser este operado de la manera prescrita.

Lo anterior implica que no solo los aspectos físicos del sistema sino todos los procedimientos relacionados y monitores y controles del proceso deben de estar sujetos al proceso de validación.

V.2 Definiendo el objetivo del estudio de validación

Como ya lo he mencionado antes, existen varias razones por las cuales se llevan a cabo los estudios de validación entre los mas importantes mencionamos satisfacer a las normas establecidas por el gobierno en donde se opere y en donde se desee vender, el aseguramiento de la calidad, la reducción de costos y la optimización del sistema. Como la razón mas común para validar al sistema de tratamiento de agua es el satisfacer las legislaciones de los lugares de operación y de venta de los productos fabricados a partir del agua producida por el sistema, será este el punto de atención principal de esta sección. Para poder satisfacer a las normas establecidas por el gobierno en donde se opera y en donde desean comercializar los productos, es recomendable recopilar la siguiente información:

Primero debe de haber información sobre la cual se puedan fundamentar los procedimientos normalizados de operación, demostrando que estos son válidos, en segundo término debe de contarse con información de que el sistema es capaz de producir consistentemente, agua que presenta las características deseadas. En tercer lugar debe de haber información de que las variaciones de temporada, las cuales afectan la calidad del agua de alimentación del sistema, no afectan de manera adversa la operación del sistema o la calidad del agua producida. Finalmente se debe de recopilar la información y concluir.

Evidentemente la conclusión, debe de estar contenida en el reporte final y en caso de ser necesario, también debe de incluirse una sección de recomendaciones.

Recopilando la información anterior se pueden satisfacer los requerimientos de la FDA, esto según un documento publicado por la agencia llamado "*GUIDE TO INSPECTIONS OF HIGH PURITY WATER SYSTEMS*".

El resto de las razones para validar decidirán en gran medida cuan profundo será el estudio de validación y la decisión de tomarlas en cuenta dentro de los objetivos del estudio, dependerá de las necesidades y los recursos de la empresa que desea realizarlo.

V.3 Responsabilidades.

La responsabilidad final de que el sistema purificador de agua sea validado puede descansar, en última instancia, sobre el departamento de aseguramiento de calidad, dado que el agua producida por tal sistema es un ingrediente del producto y es la responsabilidad de dicho departamento, asegurarse de la calidad de los ingredientes a emplear en la fabricación de los productos.

Sin embargo esto varía de acuerdo a la estructura de cada empresa. Por ejemplo de existir un departamento de validación con personal definido, se puede adjudicar la responsabilidad de validar el sistema, a dicho departamento.

En el proyecto de validación del sistema purificador de agua, debe de involucrarse al personal de las áreas:

Producción, ingeniería, control de calidad, desarrollo e investigación (desarrollo de procesos) y asuntos regulatorios.

El personal de cada una de estas disciplinas tendrá sus propias responsabilidades dentro del contexto del estudio de validación.

V.4 La documentación

Es necesario que la documentación involucrada en el proyecto de validación incluya:

Información del equipo proporcionada por el proveedor.

Manuales del fabricante.

Certificados de los materiales, calibraciones y procesos realizados sobre los materiales como las pasivaciones, descalamientos, etc.

Procedimientos escritos de validación.

Aprobación de los procedimientos.

Protocolos de validación escritos.

Aprobación de los protocolos.

Procedimientos normalizados o estandarizados de operación (PNOs)

Procedimientos normalizados o estandarizados de mantenimiento (preventivo y correctivo.)

Programa de mantenimiento (preventivo y correctivo.)

Procedimientos normalizados o estandarizados de limpieza.

Programa de limpieza.

Procedimientos normalizados o estandarizados de sanitización.

Programa de sanitización.

Procedimientos normalizados de calibración y ajuste de controles e instrumentos.

Programa de calibración y ajuste de controles e instrumentos.

Reportes de validación (preferentemente con un dictamen y sugerencias).

Formatos de reporte (listas de verificación).

V.5 Legislación.

(Regulaciones para el manejo del agua según FDA)

Dado que una de las razones u objetivos mas comunes para realizar los estudios de validación es el cumplimiento de las legislaciones de los lugares en donde se encuentre nuestra planta y las legislaciones de los lugares en donde deseamos comercializar nuestros productos, la legislación de dichos lugares es un factor muy importante al planear nuestros estudios.

Las legislaciones de diferentes países y localidades varían de manera importante, como ejemplo me gustaría repetir las diferencias entre los métodos propuestos por las agencias reguladoras de diferentes países para obtener el agua para inyectables. Mientras que en México y Estados Unidos se propone el empleo de la destilación u ósmosis inversa con dos unidades dispuestas en tandem, en la unión europea no es válido el uso de la ósmosis inversa, mientras que en Japón se permite el empleo de la ultrafiltración.

Luego entonces, con respecto a la legislación primero debemos de considerar los proyectos a corto y a largo plazo (10 años) que se tengan en cuanto al producto a comercializar para poder decidir cuales son las legislaciones que debemos de considerar y después debemos de asegurarnos de hacer una revisión exhaustiva de los lineamientos relacionados con el manejo que debe de dársele al agua según las legislaciones a considerar y tomarlos en cuenta al diseñar nuestras listas de verificación.

Con el fin de poder contar con un sistema purificador que satisfaga a la mayoría de las legislaciones, para, en última instancia, con esto tener mejores oportunidades de desarrollo para nuestra firma; es una buena sugerencia considerar a la o las legislaciones mas estrictas en cuanto al manejo que debe de dársele al agua para lograr que esta presente un nivel IV.

En el presente trabajo propongo el considerar a la legislación norteamericana y a sus propuestas de lineamientos (GMPs para LVPs) en cuanto al manejo del agua para el desarrollo de esta guía, dado que es una de las mas rigurosas.

V.5A Buenas Prácticas de Fabricación relacionadas con los sistemas de agua.

A continuación cito los requerimientos de las buenas prácticas de fabricación (GMPs), establecidas por la FDA relacionadas con la preparación de agua de uso farmacéutico. Las cuales están sujetas a continuas modificaciones debido a la creciente comprensión de las características, que los sistemas purificadores de agua deben de presentar para producir, consistentemente, agua de calidad determinada:

211.48 Plomería.

(a) El agua potable debe de ser provista bajo presión continua, positiva, en un sistema de tuberías libre de defectos que puedan contribuir a que se contamine cualquier producto farmacéutico. El agua potable debe de cumplir con las especificaciones prescritas en el conjunto de estándares para el agua potable del servicio de salud pública (public health service) sección cuarta, sub-parte j de 42 CFR parte 72. El agua que no cumpla con esos estándares no debe de ser permitida en el sistema de tuberías.

212.3 Definiciones

(11) Línea estática significa cualquier tubería que contenga líquido, que no es vaciada o circulada al menos cada 24 horas.

212.22 Responsabilidades de la unidad de control de calidad.

(a) La unidad de control de calidad tendrá la responsabilidad y autoridad de probar y de aceptar o rechazar el diseño, ingeniería, instalaciones físicas de la planta, el equipo y el proceso de

manufactura y procedimientos de control que serán empleados en la manufactura, procesamiento, empaque y almacenamiento de cada producto farmacéutico LVP. La unidad de control de calidad debe de rechazar cualquier planta, equipo, proceso o procedimiento si no cumplen con las provisiones de esta parte, o si, en la opinión de la unidad de control de calidad, no es factible o adecuada para asegurar que el producto farmacéutico tenga las características que deberán de poseer.

(b) La unidad de control de calidad debe de tener la autoridad y responsabilidad de probar y de aceptar o rechazar cualquier cambio en plantas, equipo, procesos, procedimientos, cerrado de contenedores y sistemas de repartición previamente aceptados, antes de que puedan ser utilizados en la fabricación, procesamiento, empaque y almacenamiento de productos farmacéuticos LVP.

Subparte C- Edificios e instalaciones.

212.42 Características de diseño y construcción.

(c) No deben de haber tuberías fijadas horizontalmente o componentes de conductos sobreexpuestos.

(d) En cada área físicamente separada, las tuberías o ductos para aire o líquidos, debe de ser identificadas según su contenido. Tales identificaciones deben de hacerse por nombre, color, código u otro medio factible.

212.67 Limpieza y mantenimiento del equipo.

Los siguientes requerimientos deben de ser incluidos en procedimientos escritos y programas de limpieza:

(a) Todos el equipo y superficies que contacten los componentes, materiales en proceso, productos farmacéuticos y superficies que tengan contacto con dichos productos como contenedores y tapaderas deben de ser lavadas y enjuagadas con agua que cumpla con los estándares citados en 212.224.

(b) Inmediatamente a priori de tal contacto, a los equipos y superficies especificados en el párrafo (a) de este sección se les debe de dar un enjuague final con agua que cumpla con los requerimientos de calidad especificados en 212.225.

(c) El vapor empleado para esterilizar a los sistemas manejadores de líquidos o equipo, debe de estar libre de aditivos empleados para el control del boiler.

212.68 Calibración del equipo.

(a) Procedimientos deben de ser escritos y seguidos designando programas y asignando responsabilidades para evaluar o monitorear el desempeño o exactitud de equipo, dispositivos, aparatos, mecanismos automáticos o que operen de manera continua tales como , pero no limitados, los siguientes:

- (1) Alambres y controles del equipo de esterilización.
- (2) dispositivos registradores de temperatura de esterilizadores.
- (3) válvulas de presión.
- (4) Mecanismos para mantener la uniformidad de esterilización del medio.
- (5) registrador de la velocidad de la cadena.
- (6) Monitor de la presión diferencial del intercambiador de calor.
- (7) Termómetros.

(b) Registros escritos de tales calibraciones, revisiones, examinaciones, o inspecciones deben de ser mantenidos según se especifica en 212.183.

212.73 Filtros.

La integridad de todos los filtros debe de ser verificada durante la instalación y mantenida a lo largo de su uso. Un programa de pruebas escrito adecuado para monitorear la integridad de los filtros debe de ser establecido y seguido. Los resultados debe de ser registrados y mantenidos según se especifica en 212.183.

212.76 Intercambiadores de calor.

Los Intercambiadores diferentes de los de tipo de doble tubo concéntrico soldado o de tipo hoja de tubo doble deben de emplear una presión diferencial y medios para monitorear dicha diferencia. La presión diferencial debe de ser tal que el fluido que requiera una mayor calidad microbiológica presente una presión mayor. Registros escritos del monitoreo de la presión diferencial deben de ser mantenidos como se requiere en 212.183.

212.78 Ventanas de aire.

Todos los destiladores y tanques para contener líquido que requieran control microbiológico deben de tener ventanas para permitir el flujo de aire con filtros esterilizables que no liberen fibra capaces de prevenir la contaminación microbiológica de sus contenidos. Dichos filtros deben de ser diseñados e instalados para no humedecerse. Los filtros deben de ser esterilizados e instalados asépticamente. Los tanques que requieren ventanas que empleen los filtros incluyen a aquellos que contengan agua para fabricación, enjuague final, agua para enfriamiento de productos después de esterilización, componentes líquidos y soluciones en proceso.

212.79 Bombas.

Las bombas que muevan agua para fabricación o enjuague final, agua para enfriamiento de producto final después de la esterilización y soluciones en proceso o que son productos farmacéuticos deben de ser diseñadas para emplear agua para inyectables como lubricante.

212.100 Procedimientos escritos, desviaciones.

(b) Procedimientos escritos deben de ser establecidos y deben de ser seguidos. Dichos procedimientos deben de:

(1) Asegurar que todas las líneas estáticas sean enjuagadas antes de su uso. Dichos procedimientos deben de requerir que el enjuague produzca un flujo turbulento por 5 minutos y que todas las válvulas sobre la línea sean abiertas y cerradas repetidamente para enjuagar el interior de la válvula.

212.182 Limpieza del equipo y bitácora de uso.

(a) Registros escritos de las acciones correctivas tomadas relacionadas a 212.24 (a) y (c), 212.225 (a) y (b), incluyendo validación de la efectividad de la acción deben de ser mantenidas.

(b) Registros escritos de uso del equipo deben de incluir documentación del tiempo en que el equipo estuvo en uso como se indica en 212.111.

(c) Registros escritos demostrando una presión diferencial positiva, como se describe en y es requerido por 212.76 deben de ser mantenidos.

(e) Registros escritos documentando la instalación, reemplazo y esterilización (cuando sea apropiado) de los filtros como aquellos indicados en 212.72, 212.77(b) y (c), 212.78 y 212.222 (a) deben de ser mantenidos.

212.183 Calibración del equipo y registros de monitoreo.

Registros escritos de las calibraciones, pruebas de monitoreo y las mediciones realizadas deben de ser mantenidas por al menos dos años después de la fecha de expiración de cada lote de producto farmacéutico producido por el equipo.

(a) Los registros de calibración deben de incluir:

- (1) Una descripción del equipo.
- (2) La fecha en la que el equipo fue comprado.
- (3) Los límites de operación del equipo
- (4) La fecha, hora y tipo de cada prueba.
- (5) Los resultados de cada prueba.
- (6) La firma de la persona que realizó la prueba.
- (7) La fecha en la que el equipo fue instalado.

(b) Los registros de monitoreo deben de incluir:

- (1) Una descripción del equipo.
- (2) La fecha en la que el equipo fue instalado.
- (3) La fecha en la que el equipo fue calibrado, si es apropiado.
- (4) Los límites de operación del equipo.
- (5) La fecha, hora y tipo del registro.
- (6) La lectura.
- (7) La firma de la persona que realizó el monitoreo.

(c) Las medidas correctivas empleadas para lograr que el equipo cumpla con sus especificaciones de operación deben de ser:

- (1) Registradas en una bitácora de equipo apropiada.
- (2) Mencionada como nota en los registros de calibración y/o monitoreo.
- (3) Inmediatamente seguida por una prueba para asegurar que las medidas correctivas fueron adecuadas para restaurar la característica operatoria requerida.

212.188 Producción del lote y registros de control.

Estos registros deben de incluir la siguiente información cuando sea apropiado:

- (1) Verificación de que las líneas estáticas fueron enjuagadas antes de su uso de acuerdo a lo establecido a procedimientos escritos en 212.100 (b).

212.190 Registro de monitoreo del aire y el agua.

Registros escritos de los resultados de las pruebas del monitoreo de agua y aire así como las respectivas lecturas y medidas correctivas deben de ser mantenidas por al menos dos años después de la fecha de expiración de cada lote de producto farmacéutico producido en el área siendo monitoreada o conteniendo agua como un componente.

Los registros deben de incluir, como mínimo, la siguiente información:

- (1) Identidad del material siendo monitoreado.
- (2) Cada característica siendo monitoreada.
- (3) Cada límite de especificación.
- (4) Cada método de prueba empleado.
- (5) Sitio muestreado o monitoreado.
- (6) La fecha y hora de cada monitoreo o muestreo.
- (7) El resultado de cada lectura de monitoreo.
- (8) Número de lote y fecha de expiración del producto farmacéutico que está siendo procesado en el área o equipo, o al cual el componente está siendo agregado a la hora del monitoreo o muestreo.
- (9) Medidas correctivas empleadas para hacer que el área, componente o producto cumpla con especificaciones.
- (10) Resultados de las nuevas pruebas realizadas para verificar que las medidas correctivas fueron las adecuadas.

212.223 Aire comprimido

El aire comprimido empleado en la manufactura y operaciones de proceso, incluyendo la esterilización deben de ser:

(b) provistas por un compresor libre de aceite y debe de estar libre de aceite y vapor de aceite, a menos de que sea ventado a un área de ambiente no controlado.

(c) Dehumidificada para prevenir la condensación del vapor de agua en las tuberías.

212.225 Agua para fabricación o enjuague final.

El agua usada como componente o para el enjuague final de equipos o superficies que entren en contacto con el producto debe de:

(c) Ser almacenada en un envase adecuado o sistema incluyendo una red de tubería para la distribución a sus puntos de uso;

(1) A una temperatura de 80°C bajo circulación continua, o

(2) a temperatura ambiente o mas baja por no mas de 24 horas, después de tal tiempo debe de ser desechada al drenaje.

212.227 Agua de alimentación para el boiler.

El agua de alimentación para el boiler que supe el vapor que contacta a los componentes, materiales en proceso, productos farmacéuticos o superficies que entran en contacto con los productos no deben de contener aditivos volátiles como aminas o hidracinas.

212.233 Diseño del programa para la calidad del agua.

(a) El monitoreo de la calidad del agua debe de incluir:

(1) muestreo y realización de pruebas sobre el agua para fabricación o enjunque final, al menos una vez cada día. Todos los puertos o puntos de uso en el sistema de distribución deben de ser muestreados al menos una vez por semana.

(2) El muestreo del agua empleada para el enfriamiento del producto en un punto que este justo antes de entrar al esterilizador al menos una vez por cada ciclo realizado por el esterilizador y la realización de pruebas por el método descrito en 212.226.

(b) El agua de alimentación para el boiler debe de ser muestreada y se deben de realizar pruebas periódicamente buscando la presencia de aditivos volátiles.

(c) Si tres muestras consecutivas de agua para el enfriamiento de producto farmacéutico exceden los límites microbiológicos, las cargas del esterilizador deben de ser rechazadas y no deben de ser reprocesadas.

212.231 Monitoreo de la calidad del aire y el agua.

El diseño del programa de muestreo y análisis debe de incluir el monitoreo de la calidad del aire y del agua de acuerdo con los requerimientos impuestos en esta subparte y tomando acción correctiva cuando dichos requerimientos no sean cumplidos.

(b) Si los resultados de cualquiera de las muestras de aire o agua excede los límites de calidad especificados en esta subparte, se requeriría de un muestreo y análisis mas frecuente para determinar la necesidad de realizar acciones correctivas.

(c) Deben de identificarse por género, a las colonias representativas de microorganismos encontrados mediante el monitoreo, requeridos en esta sección.

(d) Registros escritos, de todos los hallazgos y de cualquier medida correctiva resultante tomada, deben de ser mantenidos según lo especificado en 212.190.

V.5B Buenas prácticas propuestas, para la fabricación de grandes volúmenes de parenterales.

A continuación cito algunos lineamientos descritos en la propuesta de buenas prácticas de fabricación de grandes volúmenes de parenterales (GMPs para LVPs).

Las GMPs propuestas para los LVPs tienen un estatus casi legal, son útiles para los inspectores de la FDA cuando realizan inspecciones a sistemas purificadores de agua y contienen lineamientos concernientes al manejo del agua nivel IV. Estos incluyen la necesidad

desechar el agua nivel IV almacenada por más de 24 horas, a menos de que esta sea mantenida a 80°C bajo condiciones dinámicas, en circulación constante. Con respecto a esto una línea estática se define como una tubería que contiene líquido que no es vaciada o circulada al menos una vez cada 24 horas. La razón para incluir este lineamiento es la preocupación por el crecimiento microbiano. Y esta razón fue también generatriz de otros lineamientos incluidos como lo son:

- a) Los filtros no deben de ser empleados en ningún punto del sistema para la obtención de agua nivel IV.
- b) El flujo inverso del agua debe de ser prevenido en puntos de interconexión de diferentes sistemas.
- c) Las tuberías para la transmisión de agua nivel IV deben de :
 - (1) ser construidas de acero inoxidable soldado, equipadas para su esterilización con vapor, a menos de que se cuente con líneas de acero inoxidable sanitario con uniones que le permitan ser capaz de desensamblarse, que estén inmediatamente adyacentes al equipo o válvulas las cuales deben de ser removidas de la línea para dar servicio o para reemplazarlas.
 - (2) Deben de presentar una pendiente tal que les permita drenarse completamente.
 - (3) No tener porciones no usadas mayores de 6 diámetros de tubería no usada medidas desde el eje de la tubería en uso.
- d) Las tuberías para la transmisión de materiales en proceso líquidos así como productos deben de cumplir con los requerimientos del párrafo 3 a menos de que se cuente con tuberías capaces de desensamblarse para darles limpieza manual.

V.5 C ¿En que fijan su atención los inspectores?

Los inspectores de la FDA pondrán especial atención en los niveles microbiológico y de endotoxinas. En cuales son los niveles de acción de la compañía y la frecuencia con la que se llevan a cabo las pruebas. También fijarán su atención en si va, esta frecuencia de muestreo de acuerdo con la producción, de la empresa, es decir a mayor producción, se esperará que se realicen un mayor número de pruebas.

Cuando la información de una validación que se este llevando a cabo no sea consistente, probablemente demandarán muestreos en los puntos de uso diariamente, esto especialmente en los lugares en donde se utilice el agua diariamente.

En una auditoría típica del sistema de agua, los inspectores de la FDA dedicarán el mismo tiempo a una evaluación de la información de validación y a un análisis de la información microbiológica.

La observación de los programas de mantenimiento es un elemento importante a considerar.

Los fabricantes farmacéuticos tendrán usualmente pruebas periódicas o tabulaciones de resultados para sus sistemas de purificación de agua. Estas pruebas o sumarios de información serán objeto de revisión.

Con respecto a los resultados microbiológicos, es de esperarse que el agua nivel IV (WFI) sea esencialmente estéril, sin embargo los inspectores saben que los muestreos se realizan en áreas no estériles. se podrán observar ocasionalmente cuentas microbiológicas bajas, debido

a errores en el muestreo. La política de la FDA, es que niveles menores a 10 UFC/100 ml son niveles de acción aceptables. Desde el punto de vista de la FDA no hay o no son importantes los límites de aceptación/rechazo. Todos los límites son límites de acción.

Debido a que los resultados de las pruebas microbiológicas usualmente no son obtenidos hasta después de que el producto farmacéutico es fabricado, los resultados que excedan los límites deben de ser revisados evaluando el impacto sobre el producto farmacéutico formulado a partir de tal agua.. Se deben de investigar las causas del problema y tomar acciones para corregirlo. Las consideraciones con respecto a procesos posteriores o la liberación (al mercado) del producto serán dependientes del contaminante específico, el proceso y el uso final del producto. Tales situaciones son analizadas caso por caso. Es una buena práctica en tales situaciones incluir un reporte de investigación, con la lógica para la liberación o rechazo del producto discutida en el mismo. Los ensayos microbiológicos sobre el producto terminado, no deberán de ser contundentes como justificación única para la liberación del producto farmacéutico. Las limitaciones del muestreo y de los ensayos microbiológicos deben de ser reconocidos.

Los fabricantes deberán además de tener registro del mantenimiento o bitácoras para el equipo, tal como el destilador. Estas bitácoras deberán de ser revisadas para que los problemas con el sistema y equipo puedan ser evaluados. Adicional a la revisión de los resultados de las pruebas, reportes de investigación y otro tipo de información, los planos del sistema deben de ser revisados cuando se conduzca una revisión física. Una descripción precisa y planos del sistema, son requeridos para poder demostrar que el sistema esta validado, por que sin estos ¿cómo es que un microbiólogo o gerente de calidad puede saber en donde muestrear?

V.6 Método de operación. (Flujo continuo o por lote.)

Dependiendo de la compañía, se emplean diferentes métodos de operación en cuanto a la producción de agua empleada en la formulación de parenterales. En ocasiones se produce por lotes, y se retiene al mismo hasta que se realizan análisis para asegurarse de que el agua cumple con especificaciones, este estilo de operación es costoso, genera problemas en cuanto a la eliminación de piernas muertas y es por lo general empleado cuando el valor del producto es alto.

Cuando se requieren de grandes volúmenes de agua, pueden llegar a requerirse de mas de un tanque de almacenamiento, bajo estas circunstancias el método de operación conocido como flujo continuo presenta algunas ventajas. En este concepto el equipo de tratamiento provee agua automáticamente para mantener un nivel determinado en el tanque de almacenamiento. El costo es mas bajo y la tubería alrededor del tanque mas sencilla, haciendo mas fácil eliminar piernas muertas.

V.7 Lo que se debe de considerar, con respecto a los elementos del sistema para poder validarlo.

Además de los puntos mencionados en las dos secciones anteriores, lo que en esta sección se describe es información útil a considerar para diseñar el sistema, así como para poder desarrollar listas de verificación, para en última instancia poder validar al sistema. En esta sección, se incluye además de información técnica, experiencias relacionadas con los

sistemas purificadores de agua, descritas en libros y publicaciones de la FDA que puede localizar en Internet y que pueden ser útiles para encontrar problemas en el sistema que se esté estudiando.

V.7A Agua de alimentación

El agua que alimenta a las plantas farmacéuticas es usualmente proporcionada por el departamento de agua de la comunidad. Esta agua puede ser tomada del subsuelo o de la superficie y el tipo de tratamiento al que está sujeta depende de los contaminantes que contiene y de la localidad en donde se le dan estos tratamientos.

Debido a las variaciones de temporada es imposible asegurar que el agua provista por el municipio será de calidad consistente.

Aunque el agua usualmente se obtiene del municipio, como ya lo hemos dicho, esto no siempre es así. Las plantas farmacéuticas pueden obtener el agua de pozos, ríos, lagos entre otros.

La fuente de obtención del agua que alimenta a la planta farmacéutica así como la variación de su calidad, química y microbiológica, a lo largo del año son factores que tienen un impacto contundente sobre el diseño y la validación del sistema purificador de agua.

V.7B Servicios de apoyo.

Los servicios de apoyo pueden afectar de manera profunda, el desempeño de los sistemas purificadores de agua. Entre los servicios que comúnmente apoyan al sistema de agua tenemos:

1) Vapor limpio, que es comúnmente empleado para esterilizar el sistema de agua. En las plantas farmacéuticas grandes el sistema principal provee el vapor para calentar todo el edificio y para controlar la temperatura de los procesos. El condensado de este sistema es regresado al boiler y reevaporado para hacer mas vapor. Cualquier tipo de impurezas que pudiesen ingresar a través de goteras en los intercambiadores del proceso, pueden ser fácilmente regresados al boiler, evaporados y llevados a sistema purificador de agua. Por esto se prefiere que el sistema de vapor limpio, sea un sistema completamente separado que no use condensado regresado.

Este tipo de sistemas usan agua de buena calidad química, que es evaporada y separada de impurezas para formar, vapor limpio y libre de pirógenos. El sistema separado de vapor limpio debe de estar construido de materiales de la misma calidad, que la de aquellos empleado para construir el sistema purificador de agua, para asegurar que no habrá corrosión de la tubería de vapor limpio la cual pueda ser acarreada y causar una corrosión subsecuente en la tubería del sistema purificador de agua.

Es importante para poder validar al sistema de agua, que este sistema este validado para lo cual deberá de encontrarse en buenas condiciones y esto último es lo mínimo que se debe de verificar para validar al sistema purificador de agua.

2)El aire comprimido, puede ser usado para presurizar o reducir la temperatura del sistema purificador de agua, después del vapor, o puede ser empleado para mezclar las resinas de intercambio iónico, en un lecho mixto después de la regeneración. Este aire debe de estar limpio, seco y libre de aceite.

Usar un compresor libre de aceite puede no ser suficiente, dado que este no remueve los hidrocarburos del ambiente. El aire debe de estar seco, con un punto de rocío lo suficientemente bajo para asegurar que no habrá condensación de humedad en el sistema de tuberías de distribución de aire comprimido.

Puede ser necesario instalar equipo para remover humedad, aceite y partículas en el sistema de aire comprimido.

3) El nitrógeno, puede ser empleado para generar una sobre- presión en los tanques de almacenamiento de agua pura. El diseño y construcción del sistema de distribución del nitrógeno, debe de ser validado y deben de haber muestras y análisis para verificar la calidad del nitrógeno que es distribuido por el sistema.

V.7C Instrumentación.

La instrumentación deberá de ser mantenida en la cantidad mínima necesaria y empleada:

- 1) Para la operación apropiada del sistema.
- 2) Como ayuda para el mantenimiento preventivo.
- 3) Para el aseguramiento de la calidad.
- 4) Para proveer evidencia documentada de que las condiciones apropiadas han sido mantenidas.

La instrumentación puede, indicar, registrar y ayudar a controlar funciones vitales como la temperatura, presión, flujo, pH o conductividad.

Los instrumentos para medir temperatura, deben de ser de los de tipo que tienen una posa separada de tal forma que el elemento primario pueda ser removido del sistema de tuberías para su calibración sin correr riesgos de contaminarlo.

Los instrumentos sensores de presión deben de ser de los del tipo que tienen un diafragma sanitario de acero inoxidable para aislar el interior del instrumento del agua que está siendo purificada.

Los medidores de flujo y todos los instrumentos deben de ser diseñados de tal modo que el elemento primario que está en contacto con el agua pura, no tenga grietas y pueda ser limpiado fácilmente por la circulación del agua pura.

V.7D Unidades de clorinación

El cloro, es usualmente agregado, a los almacenes de agua a una concentración residual de entre 0.5 y 2 ppm. El agua municipal que llega a las plantas farmacéuticas probablemente reflejarán este tratamiento. Sin embargo esto no necesariamente es así, por lo que es mejor analizar, el agua para conocer su concentración de cloro y para ajustar de ser necesario.

En las unidades de clorinación, comúnmente empleadas, la concentración de cloro, es medida y dichas unidades funcionan en respuesta a dicha medida. El cloruro puede ser cuantificado por potenciómetros selectivos. También, debido a que este es un oxidante puede ser cuantificado empleando analizadores que determinan el estado redox del agua.

La otra parte de la unidad de clorinación, es capaz de administrar cantidades de cloro, tales que permiten mantener, dentro de los reservorios o almacenes de agua (cisternas, tanques o tinacos) una concentración predeterminada de este agente.

Dado que el propósito de la unidad de clorinación, es mantener una concentración determinada de cloro en el agua, para validar su función, deben de obtenerse muestras de agua, antes y después de su activación, para después cuantificar su contenido de cloro, posteriormente se necesita recopilar información de que la concentración de cloro deseada, se mantiene dentro del reservorio que cuenta con dicha unidad.

V.7E Filtros

Entre los filtros que mas comúnmente se emplean en la industria farmacéutica tenemos a los filtros de arena. El agua existente dentro de dichos filtros, debe de presentar un contenido de cloro de entre 0.1 y 1 ppm lo cual se recomienda sea monitoreado semanalmente. Los niveles microbiológicos no deben de exceder las 100UFC/ml. Las sanitizaciones, son generalmente realizadas una o dos veces por año, empleando soluciones de hipoclorito de sodio con concentraciones de 200 ppm. Generalmente las camas o medios filtrantes son útiles por periodos de 5 años.

Los filtros de lecho profundo de cualquier construcción, usualmente requieren flujos de entre 5 y 15 gpm/ft², dependiendo de la aplicación. Cuando acumulan suficiente materia particulada para generar una presión diferencial de 15 psi (1 bar), se les debe de retrolavar. La función del filtro de lecho profundo es usualmente remover materia suspendida. La validación de su desempeño es obtenida acumulando información del agua, antes y después de pasar por los filtros, en cuanto a la materia suspendida que esta contiene. Es recomendable contar con unidades que cuenten con cronómetros que a determinados intervalos de tiempo realicen un retrolavado.

Con respecto a filtros de superficie con pequeño tamaño de poro, tenemos que su validación es algo complejo, debido a que entre los fabricantes hay discusión con respecto al tipo de pruebas que son apropiadas para poner a prueba su integridad. Es un hecho que es necesario evaluar la integridad de los filtros periódicamente, particularmente después de haber sido instalados y según programas de mantenimiento. Los filtros de microporo, son tradicionalmente reemplazados no limpiados y reusados. La frecuencia de cambio de filtros debe de ser justificada por información adecuada.

Es difícil evaluar la integridad de los filtros de OR y de ultrafiltración.

Los ultrafiltros generalmente son empleados para disminuir las cuentas microbianas, para retener partículas y para reducir el nivel de endotoxinas bacterianas, así que su validación puede hacerse de acuerdo a estos usos. Los ultrafiltros deben de ser limpiados y sanitizados al menos cada mes, de preferencia dejando para el final el empleo de una solución de ácido paracético al 1% o mas para mantener los niveles de UFC menores a 10. Se debe de constatar que esto sea así realizando ensayos microbiológicos semanales.

Las consideraciones en cuanto a la limpieza, restauración y reemplazo de membranas de este tipo deben también de definirse se debe de hacer una inspección de los anillos para determinar cuando se debe de hacer un reemplazo. Esto debe de hacerse en cada lugar en donde se encuentre un filtro.

Como regla general para validar el uso de cualquier filtro, se debe de determinar su función dentro del sistema y hacer un análisis del agua antes y después de pasar por el mismo para después comparar los resultados con los estándares asignados.

En un sistema, para producir agua nivel IV, que fue construido hace tiempo, estaban contenidos filtros de 0.2 micrones en los puntos de uso, los cuales podían enmascarar la contaminación microbiológica del sistema. Esto no es correcto. Sabemos, que en estos sistemas la mayor preocupación (por se estas las mas difíciles de erradicar) son las endotoxinas, un filtro puede reducir la contaminación microbiológica, pero no necesariamente la contaminación por endotoxinas. Si los filtros llegasen a ser empleados en el sistema, debe de haber un propósito manifestado y válido que justifique su presencia, por ejemplo, la remoción de partículas o la reducción de la carga microbiológica y un PNO o mejor dicho un PN de mantenimiento en el que se especifique, la frecuencia de cambio del filtro, lo cual se basa en información generada durante la validación del sistema. El agua también debe de ser muestreada antes y después del filtro, para determinar cuál es el estado microbiológico del sistema y del agua producida.

V.7F Operaciones de ablandamiento.

Debido a que los microorganismos pueden proliferar en las unidades ablandadoras de agua, el contenido de cloro del agua de alimentación, usualmente, no es removido, hasta después de que el agua es ablandada. De hecho usualmente el distribuidor sugiere la concentración de cloro que debe de presentar el agua de alimentación.

Dado que las resinas del ablandador sufren degradación por la acción oxidante del cloro, algunas personas prefieren remover el cloro antes del ablandamiento.

La sanitización periódica de la unidad ablandadora debe de ser realizada empleando agua a 82°C (180°F) por un período de contacto de dos horas. Se deben de realizar ensayos para encontrar bacterias semanalmente. La resina de ablandamiento dura al menos 3 años.

Análisis previos a la construcción del sistema deben de haber revelado la presencia de bario, estroncio, calcio, hierro o manganeso entre los elementos presentes en el agua de alimentación. La función del ablandador puede ser validada analizando el agua que emerge de la unidad, verificando el ablandamiento deseado.

La resina de intercambio iónico de la unidad ablandadora periódicamente necesita ser regenerada empleando una salmuera, aquí debe de notarse que los microorganismos pueden llegar a crecer en soluciones salinas, por lo que se deben de realizar monitoreos microbiológicos, para generar un programa de sanitización. Durante la validación también se determinan los tiempos de regeneración, lo cual puede realizarse monitoreando la caída en la efectividad para remover la dureza del agua de alimentación por parte de la unidad ablandadora, para lo cual podemos cuantificar la cantidad de cada elemento, responsable de la dureza en el agua que sale de la unidad. Es recomendable establecer el tiempo de la regeneración en base a la cantidad de agua ablandada por la unidad, en la época del año en la que la dureza sea mayor. Las resinas necesitarán ser reemplazadas el programa de reemplazo se debe de basar en la regenerabilidad de la resina.

La mejor manera de monitorear la unidad puede ser empleando instrumentos que midan la cantidad de los elementos responsables de la dureza, presentes en el agua que sale de la unidad, sin embargo esto puede ser muy costoso y no factible, por lo cual se puede emplear un conductímetro.

V.7G Columnas de adsorción

Con respecto a las columnas de adsorción, sabemos que estas por lo general contienen carbón activado. Una de las principales funciones de estas columnas es eliminar el cloro del agua, en segundo término tenemos que sirve para reducir la carga de carbono orgánico total (TOC). Para determinar si su desempeño es adecuado se puede medir el cloro del agua de alimentación y del agua que sale. Con respecto al TOC, este puede ser monitoreado, empleando un medidor de TOC en línea. Es obvio que es de esperarse que la cama de carbón sea capaz de eliminar todo el cloro, sin embargo con respecto al TOC se pueden esperar diferentes resultados. El desempeño de la cama en cuanto a la eliminación de TOC puede evaluarse tomando en cuenta diferentes referencias, algunas de las cuales puede ser que el agua efluente contenga 1 ppm o que se haya reducido en un 50% después de su paso a través de la columna. Lo siguiente sería determinar y listar cuales son las necesidades normales de mantenimiento. Para comenzar puede considerarse el retrolavado y el enjuague. Para establecer programas se pueden tomar en cuenta la presión diferencial (como en las columnas de arena), los valores del TOC del agua de entrada y de salida. Otra opción, la mas recomendable, es simplemente establecer la política de realizar estas operaciones diariamente.

La frecuencia de sanitización, puede establecerse en base a la calidad microbiológica del agua efluente y puede realizarse, preferentemente, empleando vapor o agua caliente a una temperatura de 82°C por al menos 2 horas. Se recomienda realizarlo al menos semanalmente.

V.7H Columnas de intercambio iónico (desmineralizadoras)

El desempeño de las unidades de intercambio iónico, de cualquier construcción ya sea que se empleen lechos gemelos (una columna aniónica y otra catiónica) o lechos mixtos o cualquier otro tipo de configuración, depende de dos consideraciones: la capacidad de la columna y el comienzo de la pérdida de su capacidad de intercambio.

Es recomendable que la capacidad de la columna sea tal que se deba de regenerar frecuentemente. En cuanto a la pérdida de su capacidad de retener iones, se sabe que los primeros en pasar cuando la capacidad de retención se ha vencido, es el ión sodio en el caso de la columna catiónica y la sílica en el caso de la columna aniónica. Por esto la cuantificación de estos iones en el agua de alimentación y efluente proveerán evidencia de que las columnas están realizando adecuadamente su trabajo. El sodio se puede cuantificar empleando electrodos selectivo, mientras que la sílica puede ser analizada colorimétricamente (puede emplearse un medidor en línea.) El desempeño de las columnas, también puede monitorearse empleando conductímetros en línea, sin embargo esto es bastante inespecífico, pero a fin de cuentas efectivo. Otro tipo de cuantificaciones pueden emplearse para monitorear al sistema y establecer la frecuencia de regeneración, dependiendo del uso de las columnas, por ejemplo puede cuantificarse el cloro o el TOC.

El PN de mantenimiento u operación dependiendo de en cual se toque el punto de la regeneración, es recomendable incluir un diagrama del sistema y especificar que válvulas deben de estar abiertas y cuales cerradas al momento de regenerar y de poner a la unidad en servicio. El PNO también deberá de especificar la frecuencia de calibración y como realizar la calibración de los instrumentos usados en el monitoreo.

Las columnas deben de ser revisadas al menos cada año para determinar las condiciones de las resinas.

Los procedimientos de seguridad deberán de proveer lineamientos en cuanto al manejo adecuado de los regenerantes.

Para la sanitización de las resinas, además de los agentes regenerantes se puede emplear agua a 70°C (aunque la temperatura límite está determinada por lo termolábil sean las resinas.) se recomienda que esta sea realizada al menos semanalmente.

El agua que sale de las columnas deberá de tener resistividades mayores a 10 Mohm/cm. Los conteos bacterianos deberán de ser preferentemente menores a 50 UFC/ml y deberán de ser determinados preferentemente semanalmente.

V.71 Unidades dispensadoras de ozono

La validación de estas unidades involucra la regulación de la producción de gas y la introducción del gas por medio de un contacto. El control de estas dos actividades gobierna la concentración de ozono en el agua ayudándose con un instrumento que pueda medirlo. La aplicación universal del ozono es la eliminación de microorganismos, aunque este también puede servir para degradar oxidativamente al TOC.

Dado que se asume que el ozono es capaz de eliminar a los microbios, para validar el funcionamiento de estas unidades, lo que se cuantifica es la concentración de ozono en el agua que sale de la unidad. Sin embargo es una buena práctica el obtener una comprobación del funcionamiento, realizando ensayos microbiológicos.

Se pueden emplear medidores en línea para monitorear la concentración de ozono y se pueden usar señales análogas para obtener registros continuos de estas concentraciones.

Es importante hacer notar que la cantidad de ozono que dispensa la unidad no va a ser igual a la cantidad de ozono residual que queda después de que este reaccionó con los componentes celulares de los microorganismos y con el TOC, por lo que se debe de adicionar suficiente ozono, para asegurarse de que la cantidad remanente sea la que se desea, ajustando adecuadamente a la unidad.

Los instrumentos en línea pueden funcionar de varias maneras. En sistemas con agua lo suficientemente clara la espectroscopia ultravioleta es muy satisfactoria. Alternativamente se pueden emplear determinaciones amperométricas con sensores que cuenten con membranas selectivas para el ozono.

Es importante recalcar que dado que el ozono es capaz de degradar no solo resinas de intercambio iónico, si no también principios activos, su remoción puede ser crítica y a veces es necesario contar con unidades en tandem que lo destruyan y con medidores en línea para asegurarse que su concentración sea de cero, las cuales también deben de ser validadas.

Una de las preocupaciones de los inspectores de la FDA es que muchos de los monitores de ozono parecen ser degradados por el mismos llegando al punto de hacerse inexactos, por lo que análisis químicos extras deben de ser realizados para confirmar los resultados de los monitores.

Para asegurarse de alcanzar concentraciones suficientes de ozono, aunque las cuantificaciones sean inexactas, puede bastar con mantener la concentración de ozono, por encima de su nivel mínimo requerido.

V.7J Lámparas de luz ultravioleta.

La validación de las unidades de luz ultravioleta consiste en dos actividades distintas. En primer lugar el fabricante de la unidad busca hacer constante y suficiente la longitud de onda y la radiación de la lámpara. En segundo lugar el usuario tiene la obligación de comprobar que los PNOs definidos experimentalmente para asegurar la apropiada acción de la luz ultravioleta, se siguen en la práctica.

Es necesario que la luz UV sea provista en una cantidad adecuada. La radiación generada por la lámpara, inicialmente alta, decrece en los dos primeros días de uso aproximadamente. Por eso algunos proveedores de lámparas recalibran sus lámparas después de 100 horas de uso. Medidores de intensidad continuos que se basan en lecturas de voltaje a través de la lámpara, están disponibles así como alarmas que indican cuando una lámpara está funcionando inadecuadamente.

La validación final de la unidad de UV es realizada por el usuario, que debe de asegurarse mediante cuantificaciones, de que el agua que está siendo tratada está lo suficientemente libre de partículas atenuadoras de radiación. También debe de contarse con registros de lo anterior así como de mediciones turbidimétricas, de las entidades absorbentes de luz y mediciones químicas. Todo esto con el fin de asegurarse de que el agua de alimentación es la adecuada para la correcta operación de la unidad según su PNO.

Algo imprescindible para validar a la unidad es tomar muestras del agua que entra y sale de la misma, realizar exámenes microbiológicos y asegurarse de que la reducción de organismos sea aquella que se desea. Las reducciones que pueden lograrse alcanzan con estas unidades varían de equipo a equipo pero están entre 1 y 3 logs.

Los mantenimientos normales de las unidades UV involucran reemplazos periódicos, tal vez a intervalos de un año, o cuando se necesite de acuerdo a los medidores en línea de intensidad. Otra actividad común cuya frecuencia se determina durante la validación y cuyo procedimiento y frecuencia debe de ser incluida en el PNO es la limpieza de la superficie de la lámpara para eliminar películas atenuadoras de intensidad.

V.7K Osmosis inversa (OR)

Otro método aceptable para fabricar agua nivel IV es la ósmosis inversa (OR). Aquí es importante aclarar que la FDA sanciona el uso de las unidades de OR combinado con el uso de los destiladores para obtener el agua nivel IV.

El método empleado para validar a las unidades de OR depende de su función en el sistema. Uno de los usos principales que estas tienen dentro de los sistemas purificadores es reducir el contenido iónico del agua. Se espera que las unidades de OR de un solo paso sean capaces de reducir el contenido iónico en más de un 95%. Para reducciones de más del 99% se recomiendan unidades de doble paso.

En cuanto a esto el funcionamiento de las unidades de ósmosis puede validarse monitoreando, con un conductímetro, el contenido iónico del agua de alimentación y ya sea el del agua producida o el del agua de rechazo, para después calcular la reducción en cuanto a contenido iónico, verificando si en el caso de un sistema de un solo paso es del 95% y en el caso de un sistema de doble paso, es de 99%.

Otra función del equipo de OR puede ser la remoción del TOC, dependiendo de la calidad del agua de alimentación, la remoción del TOC, puede ser del 80 o del 90% y raramente del 99%. Al igual que con las columnas de carbón este equipo puede validarse empleando los monitores en línea de TOC. Sin embargo estas evaluaciones también pueden llevarse a cabo tomando muestras para analizarlas.

Otra función de los equipo de OR es la remoción de bacterias, endotoxinas bacterianas y pirógenos. La validación de esas funciones, se lleva a cabo tomando en cuenta los límites establecidos por la legislación (10 UFC/100 ml y 0.25 UE/ml) y mediante el empleo de métodos analíticos microbiológicos adecuados y del método LAL (lisado de Amebocitos de *Limulus*).

En algunos casos al segundo paso de OR se le asigna la función de asegurar la remoción de organismos, pirógenos y endotoxinas bacterianas. La remoción iónica no se involucra en este caso ya que se espera que esta haya sido realizada en el primer paso. Para validar esta función se monitora el agua que sale del segundo paso, esperando observar resistividades de 300.000 ohms/cm diariamente.

Las operaciones normales de mantenimiento de las unidades de OR deben de incluir la inspección automática de los anillos. Los anillos dañados pueden generar la pérdida del rechazo. La limpieza del equipo debe de realizarse después de observarse un incremento del 25% de la presión diferencial, después de una pérdida de flujo del 10% o cuando el rechazo decrece en un 1%.

Debido a que los sistemas que emplean estas unidades usualmente son fríos y los filtros de OR no son absolutos, la contaminación microbiológica no es inusual. En un sistema que fue construido hace varios años, habían cinco unidades de OR que se encontraban en paralelo. Dado que los filtros de OR no son absolutos, los fabricantes de los filtros recomendaban que al menos dos de ellos estuviesen en serie. El sistema también contenía una lámpara de UV que se encontraba de manera posterior a las unidades de OR. Se requería de la luz para controlar la contaminación microbiológica.

En este sistema también habían válvulas de bola las cuales no son consideradas sanitarias debido a que el centro de la válvula puede resguardar agua cuando la válvula está cerrada. Este lugar es un estancamiento de agua que puede resguardar microorganismos y proveer un punto de comienzo para la formación de una biocapa.

Debido a que algunos fabricantes han reconocido los problemas microbiológicos, ellos han instalado intercambiadores de calor inmediatamente después de los filtros de OR para llevar el agua a una temperatura de entre 75 y 80°C para minimizar la contaminación microbiológica.

Con el desarrollo de los productos microbiológicos, muchas compañías están empleando sistemas de OR y de ultrafiltración para producir agua de alta pureza. Muchos de estos sistemas emplean tuberías de PVC u otro tipo de plástico. Debido a que estos sistemas trabajan en frío las uniones del sistema están sujetas a contaminación.

Otro problema potencial con las tuberías de PVC son las sustancias extraíbles. Es inaceptable buscar que el agua de este tipo de sistemas cumplan con los requerimientos de la USP sin asegurarse de que no se encuentran presentes sustancias extraíbles.

En una reinspección a esta instalación, se noto que se corrigió el sistema de agua deficiente con un sistema con una tubería circulante de acero inoxidable, que era alimentada por cuatro unidades de OR en serie.

Debido a que este fabricante no tenía la necesidad de grandes cantidades de agua (la capacidad total del sistema era de 30 galones), ellos retaron a su sistema dejándolo estático por aproximadamente un día. Al tiempo cero no habían niveles detectables de

microorganismos o endotoxinas. Después de un día, este sistema estático y no circulante se encontraba contaminado. Las cuatro muestras consecutivas tomadas a la misma hora diferían entre sí también. Después de la última toma de muestra, el sistema fue re-sanitizado con una solución de peróxido al 0.5%, lavado con agua, recirculado y se tomó otra muestra. No se encontraron niveles importantes de contaminación microbiológica en las muestras tomadas diariamente después de que el sistema se puso de nuevo a operar. Esta es la razón por la cual la agencia ha recomendado que los sistemas de agua no recirculantes sean drenados diariamente y que no se permita que el agua se asiente en el sistema.

V.7L Destilador

El equipo debe de ser diseñado para resistir el calor, la presión, así como la corrosión debida al agua. De aquí que el material de elección sea el acero inoxidable, sin embargo existen varios tipos de acero inoxidable y es muy importante seleccionar un grado óptimo en particular para alcanzar nuestros propósitos. Los grados farmacéuticamente aceptados son los grados 300, los cuales son generalmente resistentes a la corrosión a altas temperaturas y proveen de la fuerza y dureza necesarias. Los aceros deben además de ser capaces de ser soldados y pulidos con abrasivos para que no puedan existir fisuras o grietas que puedan servir como puntos muertos en donde pueda desarrollarse un crecimiento bacteriano. El acero inoxidable 316 L (low carbon o bajo en carbono) es generalmente aceptable, aun que en la actualidad es electropulido para darle una superficie interna parecida a la de un espejo.

Posterior a su uso y después de estar en servicio durante determinados periodos de tiempo, las superficies de acero inoxidable deben de ser pasivadas. Hay que recordar que la pasivación no protege al acero inoxidable del ataque del cloro y de los iones cloruro, es por esto que es siempre deseable el remover a los iones cloruro del agua de alimentación a la unidad de destilación, por ejemplo mediante el uso de columnas de adsorción. El agua potable de calidad adecuada puede ser empleada como agua de alimentación para las unidades de destilación. Sin embargo lo mas común es emplear ablandadores, desionizadores, unidades de ósmosis inversa para minimizar la acumulación de sarro, particularmente el sarro de carbonato de calcio, que tiende a acumularse en las superficies de transferencia de calor.

Una vez que el tratamiento para el agua de alimentación ha sido diseñado e instalado, la tarea de mantener la calidad del agua de alimentación consistentemente, a un nivel de calidad deseable, depende de un monitoreo con instrumentos, diseñado para controlar la operación dentro de los límites prescritos.

Un programa de rutina debe de ser establecido para monitorear el agua, de un modo tal que se asegure que el agua de alimentación posee la calidad química y microbiológica adecuadas para entrar a la unidad de destilación. Esto en parte porque el equipo empleado en el proceso de pretratamiento debe de ser sanitizado mediante el uso, por ejemplo, de cloro o de ozono u otros químicos sanitizantes, los cuales deben de ser removidos antes de que el agua entre al destilador de otro modo podrían entrar a la unidad dañándola.

La destilación, no es un método absoluto de efectuar la remoción de bacterias y endotoxinas, este, solamente, es capaz de llevar a cabo un reducción determinada dependiendo del destilador y de su modo de operación. Lo que se requiere entonces es realizar ensayos LAL al agua de alimentación, para asegurarse de que su carga de endotoxinas, es lo

suficientemente baja como para asegurar que el agua que saldrá del destilador no presentará una carga de endotoxinas mayor a 0.25 EU/ml o al estándar de operación impuesto.

Para validar el funcionamiento del destilador debe de analizarse el agua destilada por el método LAL y corroborar que su carga de endotoxinas es menor a 0.25 EU/ml.

El agua destilada debe de estar libre de organismos. Esta condición puede ser validada empleando ensayos microbiológicos adecuados. Se deben de realizar ensayos microbiológicos sobre el agua destilada almacenada de manera rutinaria.

La operación de los destiladores, casi de manera invariable requerirá del uso de conductímetros en línea y en el caso de que el agua sea tan pura como debe de ser, tanto en la entrada como en la salida del destilador, deberemos de observar conductividades iguales.

Una ventaja de los destiladores de compresión de vapor es que pueden operar empleando agua ablandada, en contraste con los destiladores multi-efecto que requieren agua de alimentación con 1 Mohm de resistividad.

La mayoría de los nuevos sistemas emplean destiladores multi-efecto. En algunas instalaciones, ha habido evidencia de contaminación con endotoxinas. En un sistema esto ocurrió debido al mal funcionamiento de la válvula del agua de alimentación y el control del nivel en el destilador, lo cual dio como resultado gotas de agua de alimentación acarreadas hacia el destilado.

En otro sistema con problemas de endotoxinas, se notó que habían aproximadamente 50 litros de WFI en el condensador al principio. Debido a que esta agua podía permanecer en el condensador por varios días (p. Ej. A lo largo del fin de semana) se cree que esta fue la razón de los niveles inaceptables de endotoxinas que se hallaron en la unidad.

Más común parece ser, la falla en darle un tratamiento adecuado al agua de alimentación para reducir los niveles de endotoxinas. Muchos de los fabricantes de destiladores garantizarán solamente una reducción en el contenido de endotoxinas de entre 2.5 log y 3log.

Por esto no es sorprendente que en sistemas en donde el agua de alimentación alcance los 250 EU/ml, niveles de endotoxinas inaceptables aparezcan en el destilado. Por ejemplo recientemente, se encontró que, tres nuevos destiladores, incluyendo dos multi efecto, producían periódicamente un destilado con niveles por encima de 25 UE/ml.

Los sistemas de pretratamiento para el destilador incluyen solo sistemas de deionización sin unidades de ultrafiltración, ósmosis inversa o destilación.

A menos de que una firma tenga un buen sistema de pretratamiento, será muy difícil para ellos demostrar que el sistema está validado.

Si se llegaran a observar estos problemas, es recomendable revisar el diseño del sistema, si hay cambios en el sistema, información de análisis de rutina etcétera para saber si el sistema está bajo control.

Típicamente se emplean medidores de conductividad para monitorear la calidad química del agua que entra al destilador.

Entre el destilador y los tanque de almacenaje es necesario colocar válvulas de muestreo para aislar a las piezas mayores del equipo, lo cual nos sirve para poder calificarlo y para poder investigar cualquier problema que pudiera ocurrir.

V.7M Tanque de almacenamiento

En los sistemas en caliente, la temperatura es usualmente mantenida mediante la aplicación de calor a un tanque de almacenamiento enchaquetado o colocando un intercambiador de calor en la línea de tubería anterior a un tanque de almacenaje aislado.

El componente de los tanques de almacenamiento que mas genera discusiones es el filtro de venteo. Es de esperarse que hayan programas para probar la integridad del filtro para asegurarse de que está intacto.

Típicamente, los filtros están ahora enchaquetados para prevenir que el condensado o el agua bloqueen el filtro de venteo hidrofóbico. De ocurrir esto, lo mas probable es que el filtro se rompería o el tanque colapsaría. Hay métodos para probar la integridad de los filtros de venteo in-place (sin removerlo del sistema) . Es esperado por lo tanto que el filtro de venteo, se encuentre en un lugar del tanque en donde sea posible acceder a el rápidamente.

El hecho de que el sistema de purificación del agua sea nuevo y de que se emplee la destilación, no significa que esté libre de problemas.

En una inspección a una planta de parenterales se observó un sistema fabricado en 1984. Una observación en las conclusiones era " Los procedimientos operacionales para el sistema generador de WFI no pudieron proveer un drenado completo. El sistema estaba abierto también a la atmósfera y al medio ambiente del cuarto. Entre el equipo teníamos tanques con tapaderas no selladas y abiertas. El tanque de almacenamiento de WFI nunca era muestreado buscando endotoxinas

Debido a esto y otros comentarios, la firma tuvo que retirar muchos productos del mercado y discontinuar operaciones.

V.7N Materiales de construcción

Debido a que las aguas purificadas son químicamente agresivas, los materiales de construcción de los tanques empleados para almacenar agua nivel IV y de las tuberías empleadas para conducirla son importantes. Acero inoxidable austénico que contiene cromo y níquel es por lo general empleado. Las aleaciones 304, 304L, 316 o 316L son las que mas se utilizan . La composición del acero es significativa al respecto de dos cosas. Primero, debe ser capaz de soportar la corrosión que puede llegar a generar el agua nivel IV y en segunda no debe sufrir cambios en su resistividad como consecuencia de haber sido soldado.

V.7Ñ Soldado del acero inoxidable.

El soldado es el método favorito de unir las secciones de acero inoxidable, ya sea de los tanque o las tuberías, porque de este modo se evita el uso de cementos o macillas y se evita la existencia de intersticios que son el resultado de acoplar secciones a través de juntas. Un soldado adecuado implica superficies lisas, sin intersticios y resistentes a la corrosión. El que la superficie sea lisa es importante por que la presencia de zonas irregulares son zonas en donde los organismos pueden asentarse y proliferar. La pureza del metal empleado en el soldado es impotante, así como las habilidades del soldador que lo realice son esenciales.

V.70 Tubería.

La tubería en los sistemas purificadores de agua usualmente consiste en tuberías de acero inoxidable muy pulidas. Para unir las secciones de tubería se prefiere que estas sean soldadas en vez de que sean unidas, a través de juntas por ejemplo.

En algunos casos los fabricantes han comenzado a emplear tuberías de PVDF (Fluoruro de polivinilideno). Era pretendido que este tipo de tubería pudiese tolerar el calor sin que se diera una extracción de sustancias. Un problema considerable con este tipo de tuberías es que requieren de mucho mantenimiento.

Cuando esta tubería es calentada, esta tiende a pandearse lo cual puede estresar a la conexión de la soldadura o (fusión) y resulta en goteras. Además los niveles de fluoruro son altos. Esta tubería no es benéfica en los sistemas de distribución de productos en donde una contaminación leve por metales puede acelerar la degradación del producto como ocurre en la industria biotecnológica.

Un problema común son la piernas muertas. La definición de seis diámetros fue diseñada para sistemas de circulación en caliente (75-80°C) cualquier porción estática de la tubería de cualquier largo de tubería presenta el problema potencial de permitir la formación de biocapa y debe de ser eliminada de ser posible o tener procedimientos especiales de sanitización.

No deben de haber uniones amenazantes entre tuberías en un sistema farmacéutico de agua. Todas las juntas de la tubería deben de usar uniones sanitarias o de ser soldadas.

Las uniones sanitarias serán comúnmente empleadas donde se vayan a unir válvulas, tanques y otros equipos que deben de ser removidos para reemplazo y mantenimiento. Por lo tanto los procedimientos de la firma para sanitizar, así como la tubería deben de ser evaluadas durante una inspección.

V.7P Piernas Muertas

Una pierna muerta se define como una sección no usada de tubería en un circuito de recirculación cuya longitud excede al menos 6 veces el diámetro de la tubería. En ellas los organismos tienen tiempo para llegar a pegarse a las superficies, usualmente ricas en nutrientes para desarrollar una biocapa. Cuando la circulación del agua no se toma en cuenta dentro del diseño, el sistema entero puede fungir como una pierna muerta.

El uso de diafragmas para drenar o válvulas sanitarias, es también importante para eliminar las áreas en donde el agua se estanca. Las instalaciones de puntos de uso requieren de una atención especial, ya que los puntos de uso no deben de violar en su longitud la definición de pierna muerta. La tubería de punto de uso unida al circuito de distribución debe de ser capaz también de drenar libremente, para lo cual se requiere que sea tan vertical como sea posible, asegurando el secado rápido de sus superficies internas.

Los enjuagues y drenados periódicos pueden ser prácticas efectivas, en el mantenimiento del control microbiano del sistema. Es conveniente que las tuberías que conducen el agua tengan un grado de inclinación de entre 1/16 y 1/8 de pulgada por cada pie de tubería (0.15 a 0.31 cm por cada 30 cm) para asegurar la drenabilidad.

Deben de haber orificios de aire apropiados en los drenajes. La terminación de la tubería de drenaje debe de estar al menos 2 pulgadas por encima de el orificio de la tubería de drenaje receptora para prevenir la posibilidad de un flujo inverso o de un sinfoneo de vuelta.

La evidencia documentada de la eficacia del drenaje y enjuague periódicos como medio de control microbiológico del sistema es difícil de generarse. Parece ser mas bien haber sido pensada para los sistemas que no cuentan con sistemas de recirculación en caliente.

V.7Q Circulación del agua.

La biocapa, es la forma en la que los organismos colonizantes recubren todas las superficies expuestas al agua. Se dice que los organismos presentes en tales recubrimientos, se protegen a ellos mismos, por ejemplo de agentes sanitizantes, construyendo una protección de polisacáridos. Los organismos encontrados flotando en el agua (planctónicos) se originan a partir del rompimiento de la biocapa.

Es por esto que una circulación robusta es prescrita para el circuito. Entre mas frecuentemente el agua pasa a través del intercambiador de calor. Mejor se mantiene su temperatura. Lo que se ha visto también, es que se evita la tranquilidad en zonas adyacentes a las superficies, por ejemplo las tuberías laterales, tomas para muestreo o tanques. Se sabe que bajas velocidades producen flujos laminares. Son deseados los flujos turbulentos. Las fuerzas de corte generadas por la turbulencia del agua caracterizadas por números de Reynolds superiores a los 3000, probablemente no, permitirían el que los organismos se pegaran a las superficies. Tales flujos previenen la concentración de alimentos, minimizando los movimientos quimotácticos bacterianos en respuesta a un gradiente químico.

Los números de Reynolds mayores a 3000 corresponden a un flujo de agua de al menos 0.8 galones minuto (3 L/min) en una tubería de 2 pulgadas (5 cm) de diámetro a temperaturas de agua de 60°F (15.6°C). Para generar flujos turbulentos se recomienda velocidades lineares de tubería de entre 5 y 10 pies/seg.

La velocidad de flujo puede ser calculada como sigue:

$$\text{Velocidad(ft/seg)} = (\text{tasa de flujo (gpm)} \times 144 \text{ (in}^2/\text{ft}^2)) / (\text{g} \times (0.5 \text{ pipe ID, in})^2 \times 7.48 \text{ gal/ft}^3 \times 60 \text{ seg/min})$$

El empleo de filtros en circuitos para agua nivel IV no es aceptado por la FDA, sin embargo cuando se tienen circuitos para agua purificada se pueden emplear tanto filtros como lámparas emisoras de luz UV para reducir la carga microbiana. El incremento en la velocidad, incrementará el número de veces que el agua pasa a través de estos elementos reduciendo la carga microbiana (el efecto sanitizante de la luz UV es una expresión del número de pases multiplicados por el tiempo de residencia de los organismos en la zona en donde se recibe luz UV).

Cabe reiterar que las bacterias se llegan a pegar formando la biocapa aún en presencia de números de Reynolds grandes.

Desde un punto de vista mas general y con respecto al flujo que debe de presentarse en el sistema tenemos que las columnas de arena, de carbón, de resinas de intercambio iónico y otras deben de presentar un tamaño tal que les permita rendir un flujo particular en conjunto y este flujo debe de ser tal que les permita realizar sus funciones purificadoras adecuadamente, lo cual debe de estar definido en sus respectivos PNOs. Los flujos demasiado rápidos pueden evitar que se den bajas eficiencias de intercambio o adsorción. un flujo demasiado lento puede generar la formación de canales y otros problemas de distribución inapropiada del agua a lo largo de la columna y una sobrecarga de impurezas en áreas determinadas.

Todas las demás etapas de purificación, también requieren de un flujo adecuado para presentar eficiencias adecuadas así como para proteger al equipo, ejemplo de esto son las lámparas de UV, las aplicaciones de ozono y la ósmosis inversa.

V.7R Pasivación de superficies.

No importando cuan lisas o inertes (relativamente hablando), las superficies de acero inoxidable son susceptibles a una ataque químico, particularmente cuando el hierro o sus combinaciones metalúrgicas están expuestas.

La pasivación de estas superficies, remueve el hierro, usualmente por la acción de ácido nítrico caliente, durante un periodo de entre 20 minutos y 4 horas, para dejar una superficie de cromo y níquel que es convertida por el oxígeno del aire en óxido de cromo impenetrable. El uso de ácido nítrico caliente a una concentración de entre el 20 y el 40% es generalmente confiable (las soluciones al 20% son las más comúnmente empleadas); En cualquier evento, la pasivación permite la deposición, sobre las superficies metálicas, de una cubierta del producto de interacción del metal y el oxígeno, capaz de proteger el metal adyacente de la corrosión que podría generar el agua. La protección conferida por la pasivación, requiere de renovación de vez en cuando, por ejemplo, cuando la superficie es rasgada o expuesta por otra razón.

El término pasivación sufre de ambigüedad. Pasivación es el último tratamiento dado a las unidades ensambladas del sistema que conduce líquidos, antes de su uso. Dado que el sistema es construido en un sitio expuesto a la contaminación por todo tipo de partículas y aceites protectores, este requiere de una limpieza general antes de su uso inicial. Las partículas ferrosas depositadas sobre el acero inoxidable, después de la construcción del sistema podrían oxidarse y causar que este se agujere, por lo que el sistema debe de ser limpiado inmediatamente después de que el agua ha sido introducida al sistema.

Ocasionalmente se le llama pasivación, al tratamiento del acero inoxidable con ácidos como el cítrico o el fosfórico. La mayoría de las personas que lo realizan hacen referencia al tratamiento con ácido cítrico como parte de la limpieza (clean in place) de la instalación más que como una forma de pasivación. El hidróxido de sodio, se emplea para ayudar a remover los componentes pulidores, suciedad de la construcción, y aceites inicialmente protectores de las superficies de metal en contra de la humedad condensada. La pasivación con ácido nítrico al 20% tienen la ventaja de remover hierro de las superficies, como el que es depositado por algún rasguño con algún implemento de acero al carbón durante la fabricación de las piezas de acero.

V.7S Goteras

Las pruebas para detectar goteras en el sistema son usualmente llevadas a cabo mediante el aislamiento de secciones específicas e imponiendo presión hidráulica para verificar que cada sección mantiene la presión aplicada mientras está aislada.

V.7T Tamaño de muestras.

Cuando se muestrea agua de sistemas para la obtención de agua nivel IV es preferible, según FDA, que el tamaño de la muestra sea de entre 100 y 300 ml. Los volúmenes de muestra menores a 100 ml son inaceptables.

V.7U Intercambiadores de calor.

Uno de los componentes principales de los destiladores son los intercambiadores de calor. Así mismo estos son empleados para calentar el agua que se encuentra almacenada en los tanques de almacenaje. La presión positiva tal como se da en los diseños de compresión de vapor y de doble tubo debe de ser empleada para evitar la posible contaminación del destilado por el agua de alimentación en un intercambiador con goteras.

Una guía técnica para inspectores de la FDA que se titular "intercambiadores de calor para evitar la contaminación" habla de los diseños y de los problemas potenciales asociados con los intercambiadores de calor. La guía habla de dos formas de evitar la contaminación causadas por goteras. Una es proveer manómetros para medir la presión diferencial asegurándose de que la presión mayor está siempre del lado del fluido limpio. La otra es empleando intercambiadores de calor de doble tubo.

En algunos sistemas, los intercambiadores de calor son empleados para enfriar el agua en los puntos de uso. Usualmente el agua enfriante no es circulada a través de los sistemas cuando esta no es utilizada. En algunos casos se forman agujeros en la tubería después de que esta ha sido drenada (del lado del agua fría) y no están en uso.

Se ha determinado que una pequeña cantidad de humedad que permanece en los tubos, al combinarse con el aire causa corrosión de los tubos de acero inoxidable sobre los lados del agua fría de la tubería. Por eso es recomendable que cuando no se usen, los intercambiadores no sean drenados del agua enfriante.

V.7V Bombas

Las bombas suelen descomponerse y las piezas se desgastan, Además si las bombas están estáticas y no continuamente en operación, su reservorio puede ser un área estática donde el agua descansa. Por ejemplo, en una inspección se notó que una firma tuvo que instalar un drenaje en el punto mas bajo del reservorio de una bomba. La contaminación por *Pseudomonas sp.* era periódicamente encontrada en su sistema de agua lo cual era atribuido, al menos en parte a una bomba que era solo periódicamente operacional. Otro aspecto importante a considerar, relacionado con las bombas, en el diseño del sistema es el elegir bombas con la potencia adecuada, de acuerdo a aquello de lo que se habló en la sección de velocidad de flujo.

V.8 PLANES DE VALIDACIÓN.

Un plan de validación es una descripción, en donde a grandes rasgos, indicamos lo que se hará con el fin de poder validar a nuestro sistema y está usualmente contenido en nuestro protocolo de validación.

No existe un plan de validación específico que se deba de seguir con el fin de validar a un sistema, por lo menos no desde un punto de vista legal.

Como ya mencioné antes según la FDA solo debe de haber información sobre la cual se puedan fundamentar los procedimientos normalizados de operación, demostrando que estos son válidos, debe de haber información de que el sistema es capaz de producir consistentemente, agua que presenta las características deseadas. Debe de haber información de que las variaciones de temporada, las cuales afectan la calidad del agua de alimentación del sistema, no afectan de manera adversa la operación del sistema o la calidad del agua producida. Finalmente se debe de recopilar la información y concluir.

Si recopilamos dicha información estamos cumpliendo con la legislación norteamericana.

Sin embargo esto no, nos da una idea de como debe de ser el plan de validación.

Muchos autores sugieren que la el plan de validación debe de ser dividido en cuatro partes: Calificación del diseño, Calificación de la instalación, Calificación de operación y Calificación de desempeño.

En la calificación de diseño el equipo de validación recopila y evalúa que los criterios tomados en cuenta para el diseño del sistema son adecuados, (ejemplos de esto serían, la calidad de agua que alimenta a la planta, la calidad de agua que se desea producir, los costos, el tamaño de la planta, cantidad de agua requerida por unidad de tiempo etc. No sería aceptable que el diseño se basara exclusivamente en los costos.) Se evalúa también que el diseño satisfaga a dichos criterios y la información que documenta la forma en la que lo hace. Se debe de recopilar información que justifique la presencia de los equipo particularmente de los filtros. Se deben de mantener registros de toda esta información para poder justificar el diseño del equipo.

En la calificación de instalación, nos aseguramos de que el sistema sea construido de un modo tan parecido como sea posible a aquel en el que se había planeado, que cuente con todos los servicios de apoyo necesarios para operar adecuadamente, que cumpla con los requerimientos de instalación de los proveedores, diseñadores y de personal capacitado. Para esto se requiere poder tener contacto con los fabricantes y/o contar con manuales que proporcionen dicha información.

En la calificación de operación, se busca cerciorarse de que los elementos del sistema son capaces de desempeñar su función adecuadamente, para esto primero se verifica el funcionamiento y se realiza o verifica la calibración y ajuste de los instrumentos y controles, después se busca definir hacer que el sistema opere dentro de determinados parámetros operacionales (velocidad de flujo, presión, etc.) Después se busca recopilar información para diseñar los procedimientos normalizados de operación, mantenimiento y programas de mantenimiento, calibración, limpieza y sanitización o nos aseguramos de que se cuente con dicha información.

En una segunda parte de esta calificación, buscamos obtener evidencia de que el sistema funciona correctamente, esto es, que al ser operado adecuadamente produce, de una manera consistente, agua de la calidad deseada. Se sugiere un periodo de tiempo de al menos dos semanas, monitoreando todos los puntos de muestreo y de uso al menos una vez, diariamente.

Finalmente en la calificación de desempeño se busca recopilar información similar a la de la segunda parte de la calificación de operación, solo que a largo plazo, para demostrar que los cambios de temporada, que afectan la calidad del agua de alimentación del sistema, no afectan de manera adversa la operación del sistema o la calidad del agua producida. Así mismo esta información es útil para optimizar los procedimientos normalizados de operación y mantenimiento y los programas de calibración, mantenimiento, limpieza y sanitización.

En última instancia uno de los factores que decidirá como se llevará a cabo la validación y por lo tanto como es el plan de validación, es el sistema a validar.

En muchas ocasiones podemos encontrarnos con sistemas que fueron construidos hace varios años, o también podemos encontrarlos con que la misión es validar un sistema que va a ser construido, para cada uno de los casos el proceso de validación será diferente.

V.8A Validación de sistemas ya existentes.

Muchos sistemas ya existentes, los cuales por muchos años han satisfecho todas las pruebas de control de calidad en proceso, pueden fallar un estudio riguroso de validación. El concepto de validación retroactiva fue establecido para que sistemas preexistentes puedan estar exentos de ciertos requerimientos en virtud de que en el pasado han cumplido con todos los parámetros de prueba.

Una validación retroactiva, no permite y no debería de permitir, el uso de un sistema que presenta serios defectos o que esta fuera de control.

Las áreas de mayor importancia cuando se tienen sistemas preexistentes son las siguientes:

- (4) El concepto de diseño total del sistema con todos los componentes compatibles.
- (5) Aseguramiento de la calidad por diseño.
- (6) La definición de niveles de calidad específicos y establecimiento de niveles de alerta y acción.
- (7) Procedimientos detallados y específicos por escrito para la operación, limpieza, sanitización, mantenimiento y mantenimiento preventivo.
- (8) Un programa de muestreo adecuado, que asegure la detección de niveles de calidad fuera de especificaciones y para proveer control continuo sobre el sistema.
- (9) Un entrenamiento del personal de operación y de mantenimiento.
- (10) Mantenimiento adecuado de un archivo que contenga toda la documentación y registros.
- (11) Unidad de control de calidad que tenga la responsabilidad final de la aceptación final del sistema.
- (12) Validación para asegurar que el diseño, construcción y procedimientos operacionales son adecuados para los propósitos que persiguen.

Hay también ciertos puntos clave con respecto al equipo. La mayoría de estas preocupaciones están basadas en experiencias que se han tenido con equipo con diseño, operación o mantenimiento defectivos que pueden poner en peligro la calidad del agua que está siendo procesada.

- 1) Intercambiadores de calor, los de tubo de hoja sencilla, pueden desarrollar goteras, al estar sujetos a ciclos de variación de temperatura.

- 2) Bombas, con respecto a los materiales de empaque los sellos mecánicos son los que se prefieren utilizar, si se requiere de una fuente externa de lubricante de sellos hay una preocupación por una potencial contaminación debido a esta fuente externa de lubricante. Un sello mecánico apropiadamente diseñado no requiere lubricación externa, sino que debe de servirse del agua que se está bombeando para servir a este propósito.
- 3) Filtros. Aunque los filtros pueden ser extremadamente útiles, su uso puede generar muchos problemas si estos no son seleccionados, instalados, empleados y mantenidos apropiadamente. Esta preocupación por el mal uso de los filtros fue una de las razones por las cuales la FDA prohibió su uso en su propuesta de buenas prácticas de fabricación de LVPs.
- 4) Preocupación por sustancias volátiles extraíbles de las tuberías de plástico y la preferencia por el vapor como agente sanitizante han llevado a la FDA a proponer que se usen tuberías de acero inoxidable. Hay gran preocupación por la calidad de construcción al soldar el acero inoxidable.
- 5) Otras preocupaciones son las líneas con un declive adecuado que vayan al drenaje y la eliminación de piernas muertas.

Una herramienta de control de calidad extremadamente valiosa es la auditoría al sistema con una evaluación cuidadosa del reporte de la auditoría.

El personal que conducirá las auditorías no necesita ser experto en el diseño de sistemas de agua o expertos en equipo para el tratamiento del agua, sin embargo es deseable que entre los integrantes exista un experto con el fin de auxiliar al equipo auditor.

Una buena forma de realizar auditorías es tratar de ser mucho más crítico de lo que sea posible imaginar que un inspector de la FDA pueda llegar a ser.

Se debe de generar una lista de deficiencias clasificándolas según su severidad. Por ejemplo:

Clase 1 indica una probable mención por parte de un inspector de la FDA. Como violaciones citadas en las Buenas prácticas de fabricación de LVPs (GMPs LVPs) o aquello que se sepa que los inspectores de FDA han objetado en el pasado.

Clase 2 Indica la posible mención por parte de un inspector de la FDA. Estas son menos severas, pero son aún deficiencias que los inspectores de la FDA seguramente descubrirían al buscar minuciosamente.

Clase 3 probablemente no resultarían en una mención, pero según la persona que escribe la lista resultarían una violación a las buenas prácticas de fabricación. Muchas de estas deficiencias clase 3 serían aparentes únicamente para alguien que conoce mucho con equipo de tratamiento y el diseño específico y características de operación de varios controles y componentes.

Este sistema de clasificación permite que la atención se enfoque directamente a los problemas más críticos.

Algunos de los problemas más comunes que se descubren en sistemas preexistentes incluyen:

- 1) Falta total de definición de requerimientos de calidad a varios niveles del sistema de tratamiento y distribución. Este es un requerimiento básico para establecer parámetros operacionales.
- 2) Falta de un programa de monitoreo y muestreo para asegurar que los niveles de calidad requeridos son consistentemente satisfechos y que cada pieza del equipo se comporta de acuerdo a las especificaciones de diseño. Este programa de muestreo es absolutamente necesario para identificar áreas problemáticas. En muchas ocasiones hay

- problemas intermitentes pero recurrentes que no pueden ser trazados con programas de muestreo inadecuados. El único recurso cuando tales problemas ocurren es la mala práctica de sanitizar todo, esperando que el problema se resuelva.
- 3) Falta de procedimientos escritos para, la operación, limpieza, sanitización, mantenimiento etc. Frecuentemente se cree que empleando la información provista por el fabricante del equipo sería suficiente, pero esta información no siempre satisface las GMPs. La falta de procedimientos escritos, puede, también, resultar en operación inconsistente del equipo, de manera tal que no se pueda generar una base de datos útil en sentido alguno.
 - 4) Falta de definición del sistema. No se poseen esquemas o planos del sistema tal y como fue construido. Frecuentemente nadie sabe por que es que se construyo, el sistema, de este modo, o la forma o cuando o por quién o por qué se hicieron modificaciones. Frecuentemente al estar revisando el sistema, buscando pierns muertas, se pierden las líneas. Ellas van por encima de un techo o a través d las paredes y no salen del otro lado. La persona que instaló el sistema dejo la compañía hace ya bastante tiempo y nadie mas en la planta conoce las rutas de las líneas o siquiera la localización de todos los puntos de uso.
 - 5) Operadores inadecuadamente entrenados. Frecuentemente, la gente responsable por el equipo son del departamento de producción y lo único que saben del equipo es lo que aprendieron de los vendedores enviados por la empresa fabricante y leyendo los limitados (en cuanto información) manuales de operación provistos con el equipo. Aunque el personal de producción, está familiarizado con los conceptos de las GMPs, su falta de conocimiento en cuanto a ingeniería, puede limitar su visión total de las capacidades y las limitaciones del sistema. Algunas veces la operación del equipo del sistema de agua, es responsabilidad del grupo de ingeniería o de mantenimiento. Con todas sus responsabilidades para con el equipo de la planta y otros sistemas críticos, no es sorprendente que la atención que le prestan al sistema purificador de agua sea solo el suficiente para mantenerlo funcionando.
 - 6) Equipo no factible para propósitos farmacéuticos. La mayoría del equipo, fue diseñado para la remoción efectiva de los contaminantes químicos del agua. Este equipo no es generalmente diseñado preocupándose por los aspectos microbiológicos. Por esto el equipo se convierte en zonas de crecimiento microbiológico y los procedimientos de operación, no hacen nada para corregir esta situación.
 - 7) El uso de equipo agregado para seguridad. Frecuentemente en los casos en los que equipo de filtración, unidades de ultravioleta y otros equipos son agregados al sistema como una garantía de su buen desempeño. Sin embargo, podría no haber información para apoyar su uso o procedimientos adecuados para su operación adecuada. Sin procedimientos adecuados estas piezas de equipo pueden engrandecer mas que eliminar los problemas microbiológicos.
 - 8) Programas de mantenimiento o mantenimiento preventivo inadecuados. Esta falta es frecuentemente evidente por deficiencias que serían simples y poco caras de corregir, excepto por que no hay personal disponible y siempre hay mejores formas de gastar el dinero. Estas deficiencias obvias son evidentes por goteras de agua alrededor del equipo . instrumentos rotos u obviamente mal calibrados, mangueras que han sido colocadas desde hace tanto tiempo que ya se han roto o agrietado lo cual es evidente por su decoloración.
 - 9) Falta de buen mantenimiento. Equipo que este cubierto con polvo o suciedad, o áreas desordenadas con un surtido de componentes no relacionados. Frecuentemente el equipo está en áreas no controladas, o arrumbada dentro de un pequeño cuarto o equina imposibilitando el mantener el área limpia. Esto podría ser aceptable en un equipo

cerrado, pero no en los que contenga elementos como sistemas de venteo (que es lo usual) que necesitan ser abiertos de vez en cuando.

- 10) Elementos a tomar en cuenta son el diseño de intercambiadores de calor, bombas, ventanas sin filtros, , mangueras que se dejan llenas con agua por largos periodos, piernas muertas uniones entre elementos que no ajustan.
- 11) Otros elementos a considerar, son la compatibilidad de todos los materiales a emplear para la construcción, incluyendo el de las tuberías , materiales empleados en algunos equipos (como las resinas empleadas en las camas de deionización) y los materiales de los que están hechos los filtros (como los de ultrafiltración u ósmosis inversa).

V.8B Validación de sistemas nuevos.

El fabricante farmacéutico, al enfrentarse al problema del diseño de un sistema purificador de agua nuevo, usualmente carece de guía de referencia y desafortunadamente no existen estándares para el diseño o construcción de los sistemas empleados en la industria farmacéutica.

El fabricante usualmente tiene que apoyarse en la información que le da el proveedor del equipo, sin embargo estos proveedores están rara vez calificados para hacer recomendaciones afuera de su campo de trabajo y por lo general no están familiarizados con procesos farmacéuticos específicos. Aún cuando estén calificados hay que recordar que su principal interés es vender el equipo. Por otro lado los ingenieros consultores usualmente no están familiarizados con las áreas en las cuales se debe de poner atención en la industria farmacéutica, ni con los conceptos relacionados con el aseguramiento de calidad.

Algunos beneficios pueden obtenerse de estudiar los estándares y prácticas que han sido desarrolladas para la industria de los alimentos, ya que mucha de esta información, es aplicable a la industria farmacéutica, aunque se debe de evaluar, primero, esta información, para adaptarla a las necesidades del establecimiento.

Otra fuente de información son los procedimientos desarrollados por las industrias que están, de manera especial preocupadas por la contaminación como lo son las de los electrónicos o las de las aeronaves.

El fabricante farmacéutico debe de evaluar toda la información disponible y emplear su criterio para adaptarla a sus necesidades. Los requerimientos del sistema deben de ser cuidadosamente definidos así como las características de diseño y operación deseadas. Deben de establecerse especificaciones de aceptación para saber si se satisfacen los criterios definidos.

El sistema debe de ser diseñado para ser fácilmente limpiado, después de la construcción así como durante el mantenimiento de rutina. El mantenimiento preventivo debe de ser una parte integral del diseño del sistema. Se debe de hacer la provisión del apagado del equipo para revisión, muestreos, calibraciones, reparaciones o servicios, limpieza y esterilización. Las necesidades de mantenimiento de cada componente del sistema deben de evaluarse individualmente. Los procedimientos deben de asegurar que el equipo de repuesto mientras no esté siendo utilizado, no constituya una amenaza para el sistema, permitiendo el crecimiento microbiológico.

Se debe de hacer la provisión para la esterilización periódica del sistema empleando medios adecuados. La frecuencia de esterilización, será determinada por expertos en el campo (microbiólogos) y por un historial de análisis del agua de la cual se disponga.

Las necesidades del futuro deben de ser contempladas y el diseño debe de ser lo suficientemente flexible como para permitir modificaciones posteriores. Debe de evitarse el instalar muchas conexiones para futuros puntos de uso, tanto como sea posible.

El sistema debe mantenerse tan sencillo como sea posible. Cualquier componente o válvula que no parezca tener una función crítica dentro del sistema deberá de ser eliminada del

diseño. Instrumentos y controles deben de ser usados solo cuando esto sea necesario, para controlar funciones vitales, y la selección de estos instrumentos debe de hacerse tomando en cuenta su diseño (sanitario) así como su confiabilidad y sensibilidad.

Resulta evidente que se debe de considerar las características del agua que se requiere para realizar el proceso así como las características del agua de la cual disponemos. La confiabilidad del muestreo estadístico como medio para monitorear la calidad del agua es práctica solamente si la muestra es realmente representativa de la condición del resto de la misma. Por eso es imperativo que el sistema sea diseñado y operado de un modo tal que se asegure la producción de calidad consistente y predecible tanto desde un punto de vista químico como desde un punto de vista microbiológico.

Es sugerible que el proyecto de validación cuente con 7 secciones que son:

- 1) Prevalidación del diseño total del sistema.
- 2) Validación de la construcción.
- 3) Operación funcional.
- 4) Verificación de procedimientos.
- 5) Límites de calidad
- 6) Calificación del sistema
- 7) Aprobación del sistema para su uso.

V.8B.1 Prevalidación del diseño total del sistema. (Calificación del diseño.)

Cualquier sistema debe de ser funcional desde el punto de vista de la ingeniería y debe de satisfacer todos los códigos y requerimientos de seguridad, sin embargo las preocupaciones críticas como lo son la factibilidad operacional, el control microbiológico y el cumplimiento de la normatividad deben de ser cuidadosamente especificados primero y después el diseño de ingeniería debe de ser formulado para satisfacer estos requerimientos. El diseño del sistema debe ser un esfuerzo de grupo con la participación de mantenimiento, producción, aseguramiento de la calidad, control de calidad e investigación y desarrollo para asegurar que el sistema cumplirá con los requerimientos actuales y se acomodará a requerimientos futuros. El propósito del sistema así como los aspectos de su limpieza, sanitización y mantenimiento deben de diseñarse a la par con el diseño del sistema y no agregarse.

Con la participación de todas las disciplinas, el diseño debe proceder de una manera lógica. Los objetivos y requerimientos del sistema deben de ser definidos.

Toda la información relacionada con el diseño debe ser documentada. Entre la información mas importante que debe de contener esta documentación, está:

a) Esquemas del sistema propuesto, mostrando el equipo, instrumentación, controles y válvulas necesarias para operar, monitorear y esterilizar el sistema. Todos los componentes y válvulas de mayor importancia deberán de estar numeradas para referencia.

b) Una descripción completa de las características y del funcionamiento del sistema. Esto es de importancia crítica para capacitar al personal de mantenimiento de calidad y producción, que probablemente no estará familiarizada con conceptos de ingeniería, para entender de manera total la forma en la que el sistema será diseñado, construido, operado, monitoreado y esterilizado.

- a. especificaciones detalladas para el equipo que será usada para el pretratamiento y tratamiento de agua. La selección final la realizará todo el equipo para asegurar el cumplimiento con todos los objetivos propuestos para el sistema.
- b. Especificaciones detalladas para el resto de los componentes del sistema, tales como tanques de almacenamiento, intercambiadores de calor, bombas, válvulas y componentes de la tubería.
- c. Especificaciones detalladas para los controles del sistema sanitario y una descripción de su operación.
- d. Especificaciones para las técnicas de construcción que serán empleadas en donde la calidad es de crítica importancia.
- e. Procedimientos para la limpieza del sistema, tanto después de la construcción como limpieza de rutina.
- f. Procedimientos estandarizados de operación preliminares para operación, muestreo y esterilización. Estos procedimientos deberán de hacer referencia a los números de las válvulas y de los componentes del sistema que se encuentran en el esquema.
- g. Procedimientos estandarizados de operación preliminares para reemplazar filtros, pruebas de integridad y mantenimiento.
- h. Procedimientos de muestreo preelminares para monitorear, la calidad del agua y la operación del equipo.
- i. Procedimientos de certificación del sistema preliminares.
- j. Procedimientos de mantenimiento preventivo preliminares.

La documentación del diseño debe de ser tan completa como sea posible para permitir que todas las personas de las distintas disciplinas envueltas comprendan como será construido, operado, monitoreado y esterilizado el sistema. La documentación, también deberá de ser revisada y modificada tanto como sea necesario para rectificar cualquier deficiencia. Esta documentación nos puede proveer de una buena visión del costo que tendría instalar y operar el sistema y tomar decisiones con esto, en cuanto a su aceptación. Una vez que el proyecto sea aprobado, deberá de proceder ajustándose estrictamente a los lineamientos establecidos, es decir, cumpliendo con las especificaciones preestablecidas.

Con respecto al área, el equipo debe de estar localizado, en un área de acceso controlado, con ambiente controlado y debe de ser posible un acceso razonable a todos los componentes para muestreo, monitoreo y mantenimiento.

La configuración física del sistema de distribución, debe de ser revisada para asegurar una inclinación y drenaje adecuados y acceso a los componentes del sistema para la operación y mantenimiento.

En este punto el diseño total del sistema debe de someterse a una revisión exhaustiva para determinar si el sistema satisface todos los requerimientos, si puede ser validado y monitoreado y si el sistema posee las características requeridas para apagarse o ser apagado en caso de fallar.

V.8B.2 Calificación de instalación

V.8B.2a Validación de la construcción.

La validación de la construcción asegurará la implementación de las especificaciones de diseño predeterminadas. Esta fase del proyecto es de extrema importancia, porque no es factible emplear técnicas de construcción normales al construir sistemas para uso farmacéutico y un daño irreparable puede hacerse si no se emplean procedimientos adecuados.

V.8B.2b Componentes del sistema y materiales de construcción.

Para la mayoría del equipo, como destiladores, otros equipos para el tratamiento de agua y tanques de almacenaje de WFI, se debe de hacer la consideración para el transporte; y para la inspección del equipo antes de ser enviado por el proveedor. Las características de la operación funcional y cumplimiento de las especificaciones, puede ser verificadas y cualquier corrección puede ser corregida sin tener problemas de gastos y pérdidas de tiempo por devolución del equipo al proveedor. Debe de notarse que desde el momento en el que se envía el equipo, suele considerarse que el cliente es propietario del equipo legalmente y las quejas por el no cumplimiento con las especificaciones pueden ser mas difíciles de resolver. El equipo debe de ser revisado inmediatamente después de llegar, buscando cualquier tipo de daño o pérdida que pudiese ocurrir durante el transporte.

El equipo debe de revisarse un vez mas, después de darle una ubicación final, para asegurarse de que la instalación es la adecuada y de que el equipo no sufrió daños.

Otros componentes y materiales como bombas, válvulas y componentes de tubería no requerirán de una revisión antes de ser transportadas a la planta, pero se debe de revisar que sus materiales cumplan con las especificaciones y para asegurarse de que no se dañaron durante el transporte. Estos componentes deben de ponerse en cuarentena hasta ser aprobados y todos los documentos relacionados con los mismos, como certificados de sus materiales, deben de ser revisados y aceptados.

Estos componentes deben de ser almacenados , manejados e instalados de tal forma que se prevenga cualquier daño a los componentes que pueda afectar su utilidad.

V.8B.2c Verificación de los procedimientos de construcción.

Los procedimientos de construcción e inspección deben de ser cuidadosamente monitoreados para asegurarse el cumplimiento de las especificaciones previamente definidas.

V.8B.2d Revisión de la construcción final.

La instalación física del sistema debe de ser cuidadosamente revisada para asegurarse de que cumplan con las especificaciones de diseño. Se deben de buscar piernas muertas para eliminarlas. La tubería debe de ser físicamente medida para asegurar la inclinación adecuada para el drenaje. Finalmente se dibujan planos del sistema tal y como se construyó de modo tal que describan detalladamente al mismo.

V.8B.2e Revisión de la presión del sistema.

Durante la construcción, es imposible, evitar la contaminación de la tubería con partículas ferrosas, generadas a partir de los componentes de los materiales del sistema. Si el acero inoxidable se mantiene seco, esto podría no ser un problema, pero si se permite que se humedezca, como cuando se realiza la evaluación de la presión hidrostática, la corrosión del acero inoxidable por las partículas ferrosas puede ocurrir rápidamente. Así, es recomendado que el sistema sea probado empleando aire seco libre de aceite; si el agua es empleada, entonces se debe de hacer la provisión para limpiar a profundidad el sistema, inmediatamente después de la prueba de la presión hidrostática.

V.8B.2f Limpieza post construcción.

La limpieza es comúnmente llevada a cabo por recirculación de los fluidos para limpiar a través del sistema (clean in place CIP) o desensamblando y limpiando a mano (clean out of place COP) de cualquiera de las dos formas se emplean los mismos agentes. Primero se debe de drenar el sistema para eliminar el polvo y partículas de mayor tamaño. Después se recircula detergente o un limpiador alcalino a altas temperaturas para remover el aceite. Después se drena y se recircula ácido a altas temperaturas para disolver partículas ferrosas. Este ácido puede ayudar a pasivar el acero inoxidable, después se lava con agua de la misma calidad de la que será usada cuando el sistema este en uso.

El procedimiento de limpieza puede validarse removiendo algún componente (factible) del sistema y realizando un análisis químico de los residuos de la superficie.

V.8B.3 Calificación de operación.

V.8B.3a Calibración y ajuste de instrumentos

Los instrumentos y controles del sistema deben de ser calibrados y ajustados para asegurar un adecuado monitoreo control del funcionamiento del sistema.

Hasta este punto el sistema ha sido validado desde el punto de vista de la ingeniería, lo que implica que funciona según su diseño y que los requerimientos de construcción del proyecto han sido satisfechos.

V.8B.3b Operación funcional.

- A) La consistencia de la operación del equipo y controles debe de ser establecida mediante:
 - 1) Ciclos repetidos de ignición y apagado de todos los equipo y controles.
 - 2) Simulación de condiciones de emergencia manuales y automáticas para asegurar la adecuabilidad del diseño bajo todas las condiciones.El aseguramiento de una operación consistente, estable y predecible es esencial para la validación.

- B) Revisión de fallas del sistema para asegurarse de que la pérdida de cualquier servicio:

- 1) no pone en riesgo la calidad del agua.
 - 2) Resulta en un apagado seguro del sistema.
 - 3) No pondrá en peligro la calidad del agua cuando el servicio sea restaurado.
 - 4) La repetibilidad pueda ser establecida.
 - 5) Identificar puntos débiles que puedan requerir de procedimientos adicionales de protección.
- C) El programa preliminar de monitoreo debe de ser revisado para asegurar que:
- 1) Es adecuado para asegurar que las condiciones de validación, existen realmente.
 - 2) Los procedimientos de muestreo son lo suficientemente específicos.
 - 3) La calibración de los instrumentos es factible y mantenida a lo largo de todos los variables ciclos operacionales.
- D) El programa de mantenimiento debe demostrar ser.
- 1) Capaz de cubrir al sistema entero.
 - 2) Específico, para cada tipo componentes del sistema.
 - 3) Regular, inspecciona todos los componentes para establecer frecuencias de mantenimiento.
 - 4) Validación, a corto plazo de los procedimientos previamente selectos.
 - 5) Validación a largo plazo para refinar los procedimientos mientras un historial a largo término es desarrollado.
- E) Las bitácoras del equipo filtros y monitoreo deben de ser:
- 1) Generales, para tomar en cuenta todos los elementos del sistema.
 - 2) Específicas con respecto a todos los puntos incluidos.
 - 3) Adecuadas, lo cual será verificado al ser estas empleadas.
 - 4) Apropiadamente documentadas, para ser de valor para predecir el tiempo de servicio del equipo.

V.8B.3c Verificación de procedimientos.

La verificación de los procedimientos incluye:

La validación de los procedimientos de operación del sistema previamente escritos.

Estos pueden requerir de una revisión basada en el funcionamiento verdadero del sistema. También es necesario asegurarse de que los procedimientos son lo suficientemente específicos como para eliminar, el error humano.

V.8B.3d Límites de calidad.

1) Se debe verificar que el agua manejada y producida por el sistema cumpla con todas las especificaciones químicas, microbiológicas y de pirógenos del sistema.

2) Verificar que los programas de esterilización son capaces de esterilizar a todo el sistema, lo cual usualmente se hace verificando que todas las partes del sistema son tocadas por el vapor, a la temperatura y presión prescrita.

2) Establecimiento de los siguientes límites de calidad química y microbiológica:

a) límite deseado, basado en el nivel de calidad que se seleccionó de manera anticipada para el agua a producir.

b) Límite de alerta, que es una desviación del límite deseado que no puede ser atribuido a una variación en el muestreo o a otro factor identificado.

c) Límite de acción Cuando la desviación muestra que la calidad del agua puede verse comprometida.

Límite de aceptación, cuando la calidad parece fallar en cumplir con los límites de aceptación predefinidos.

Cualquier desviación de la normalidad debe tener un curso de acción prescrito y procedimiento específico para ser reportado.

Los límites finales no pueden ser establecidos hasta que no se cuente con suficiente historia operacional. Deben de hacerse comparaciones continuamente, entre los valores reales y los esperados, para establecer una base de datos realista.

V.8B.3e Calificación de la consistencia en la producción de agua de calidad determinada por parte del sistema.

Una vez que el reporte de validación para la tercera parte ha sido completado, revisado y aprobado, una corrida de calificación debe de ser hecha para verificar que las condiciones de validación serán duplicadas en la operación normal. Después se monitorean todos los puntos de muestreo y de uso por un periodo de tiempo adecuado, se analiza el agua y posteriormente la información obtenida. Se genera un programa de muestreo.

V.8B.3f Aprobación para su uso.

Si todos los requerimientos han sido satisfechos y todos los documentos de validación han sido aprobados, el grupo de aseguramiento de calidad puede liberar el sistema de agua para su uso.

V.8B.4 Calificación de desempeño

Se repite lo que se hizo en la sección V.8B.3e pero por un periodo de tiempo mas largo (por lo menos de un año) siguiendo el programa de muestreo y se analiza la información obtenida, con el fin de optimizar a los procedimientos normalizados de operación y mantenimiento y a los programas de monitoreo, mantenimiento, calibración, limpieza y sanitización.

V.8B.5 Archivo maestro.

Un archivo maestro debe de ser compilado y debe de contener toda la información relevante con respecto al sistema de agua. Esto es la información básica, los planos, especificaciones, protocolos con sus procedimientos, bases para la selección del equipo, bases para las frecuencias de limpieza y esterilización, bitácoras del equipo y filtros, registro de modificaciones para el sistema o los procedimientos y la información de re-certificación e información operacional del sistema. Este archivo debe de constituir el mayor material de referencia del sistema, tanto para uso interno de la organización, como para las agencias certificadoras o reguladoras.

V.10 Programa de muestreo para el monitoreo del sistema purificador.

Un programa de muestreo es aquel que nos indica en que punto del sistema muestrear, con que frecuencia, los estándares de calidad y que pruebas realizar sobre el agua con el fin de poder generar procedimientos normalizados de operación, mantenimiento, limpieza y sanitización y programas de mantenimiento, calibración y sanitización y a su vez otros programas de monitoreo. Otros propósitos que tienen los programas de monitoreo y probablemente los mas importantes, son el generar evidencia de que el sistema purificador se comporta de una manera consistente y que su desempeño no se ve afectado de manera negativa debido a los cambios de temporada.

El procedimiento de muestreo debe de ser escrito de una manera detallada y después debe de ser seguido al pie de la letra, para asegurar la eliminación de la variabilidad interindividual. El método de obtención de muestra debe de ser consistente a lo largo del sistema.

Las posiciones de las válvulas de muestreo deben de ser evidentes en los dibujos y planos del sistema y se recomienda instalarlas antes y después de cada unidad de purificación y antes y después de los tanques de almacenamiento. Se recomienda que todas las válvulas sean del mismo tipo, debidamente identificadas y que tenga dimensiones interiores pequeñas, con el fin de que permita una apertura total y el flujo de agua a una velocidad tal que limpie el exterior de la misma con el fin de que los resultados microbiológicos de los análisis realizados sobre el agua no sean ambiguos.

Se recomienda así mismo no instalar válvulas de muestreo cerca de los puntos de uso para monitorear a los mismos.

V.9 Revalidación.

La revalidación no suele requerirse de una manera rutinaria, debe de realizarse solo cuando ha habido un cambio significativo en el sistema o en los parámetros operacionales. Las inspecciones y monitoreos de rutina deberán de continuar bajo las mismas condiciones bajo las que se realizó la validación original.

El mantenimiento rutinario o reemplazo de partes deben de tener un procedimiento específico escrito, el cual debe ser validado junto con el sistema. Estos procedimientos pueden requerir ciertas pruebas para asegurar que el sistema no funcionará inadecuadamente cuando se ponga en uso nuevamente.

La frecuencia de inspección dependerá de la durabilidad de los componentes seleccionados y requerirá de ajustes dependiendo de la vida de servicio observada. Hasta que las frecuencias sean establecidas empíricamente, todos o un número representativo de componentes deben de ser inspeccionados en intervalos no mayores a un año, posiblemente de manera mas frecuente, dependiendo de su durabilidad.

VI. Propuesta para validar a un sistema purificador de agua para inyectables.

A continuación se describe a manera de ejemplo, la metodología, a seguir con el fin de validar un sistema de agua. Es importante recordar que no hay una sola forma particular en la que se deba de conducir un estudio de validación y que la presente tan solo es una propuesta, que está basada en la guía que se presentó en capítulos anteriores.

VI.1 Definiendo el problema.

El sistema con el cual se ejemplifican los estudios de validación, es parte de las instalaciones, de una empresa, cuyo, nombre por razones de confidencialidad no se mencionará. En esta empresa al igual que en muchas, a pesar de las políticas de calidad de la empresa, los dirigentes de la misma no cuentan con tantos recursos como sería deseable y existe un compromiso parcial con la calidad, sin embargo desean realizar el estudio de validación para cumplir con la legislación del país en donde operan y comercializan sus productos. Sin embargo cualquier estudio de validación, siempre viene acompañado de los beneficios mencionados en la sección 11.1 del presente trabajo. La medida en la que estos beneficios serán notorios dependerá de cuán profundo sea el estudio y esto a su vez dependen de las razones por las cuales se realiza dicho estudio. Estas razones muy a menudo y como parece ser en este caso se encuentran determinadas por factores económicos.

Por las razones expuestas, el objetivo principal será realizar un estudio de validación con el fin de satisfacer a la legislación.

Con respecto al sistema, la organización cuenta con una infraestructura física con notoria antigüedad, probablemente fue construido hace tres décadas y parece haber sufrido varias remodelaciones a lo largo de su uso, las cuales, desafortunadamente, no fueron debidamente documentadas en su momento. No se cuenta con mucha información en cuanto a varios de los equipos y en general, en cuanto a varios de los elementos que componen al sistema. Entre la información faltante está el plano isométrico, información de los fabricantes y proveedores y los manuales de los equipos.

VI.2 Conociendo el sistema purificador de agua.

Partiendo de la afirmación, de que no se puede validar aquello que no se conoce bien, antes de describir la propuesta del estudio de validación del sistema, me parece importante describirlo física y funcionalmente, por lo menos a groso modo, para facilitar la comprensión de esta propuesta.

Para favorecer la descripción del sistema, incluiré un diagrama facilitado por el departamento de validación de la empresa.

Los elementos contenidos en este sistema son:

- a) Una unidad dosificadora de cloro con un depósito de cloro. D-CL
- b) Dos cisternas de 18,800 y 19,200 L.
- c) Dos tinacos de plástico Rotoplas.
- d) Dos filtros de 10 micrómetros.
- e) Un filtro de 5 micrómetros.
- f) Un filtro de 3 micrómetros.
- g) Un filtro de 1 micrómetro.
- h) Un filtro de 0.45 micrómetros.
- i) Un filtro de 0.22 micrómetros.
- j) Un manómetro.
- k) Una columna de arena.
- l) Una columna de carbón
- m) Dos lámparas de luz ultravioleta (de diferentes modelos y misma marca)
- n) Una columna catiónica.
- ñ) Una columna aniónica
- o) Tubería de PVC que une a los elementos a partir de la columna de arena.
- p) Un sistema de distribución de agua purificada hecho de acero inoxidable.
- q) Catorce válvulas de muestreo.
- r) Un tanque de almacenamiento con un filtro de venteo de 0.22 micrómetros.
- s) Un equipo de ósmosis inversa de un paso.
- t) Cinco bombas hidráulicas. Las bombas B-03, B-04 y B-05 son sanitarias.
- u) Once válvulas de paso de mariposa.
- v) Conductímetro en línea acoplado a válvulas de cerrado del sistema.

Todos los elementos se encuentran representados en el diagrama 1.

Ahora explicaré brevemente como opera el sistema. Para tener una mejor comprensión de la siguiente explicación, recomiendo seguir el diagrama 1.

El método de operación, del sistema es por lotes.

Cuando el agua llega a las instalaciones se deposita en las cisternas, cuyos niveles son regulados mediante un flotador que cierra las válvulas, tal y como funciona cualquier casa.

Es entonces que la bomba de clorinación dispensa cloro para controlar la biocarga en la cisterna A, la cual no se comunica con la cisterna B, aquí podemos ver la primer falla del sistema que es que la biocarga de la cisterna B no está controlada. La unidad de clorinación dosifica al cloro por pulsos, el equipo puede ajustarse para inyectar un numero x de pulsos por minuto. La cantidad de cloro que se dosifica es tal que hace que la concentración, adentro de la cisterna A, se mantenga con un valor aproximado de 3 ppm.

El agua contenida en las cisternas es transferida, con la ayuda de las bombas B-01 y B-02 (bombas no sanitarias), a través de los filtros F-001 y F-002 para llegar al tinaco T1 y posteriormente a los tinacos T2 y T3. Es importante mencionar que el funcionamiento de

las bombas B-01 y B-02 está regulado por un dispositivo eléctrico que las acciona o desactiva dependiendo de los niveles de agua presentes en los tinacos.

Posteriormente encontramos la válvula de paso VP0 que se cierra cuando se lavan los tinacos, lo cual no parece ser muy frecuente dado que las paredes de estos se encuentran sucias. Nos encontramos después con la válvula VP1 cuya presencia es útil cuando se sanitiza al sistema, posteriormente, nos encontramos con una porción de tubería en donde se encuentra el punto de muestreo 1M, el cual nos sirve para monitorear la calidad del agua antes de entrar al primer equipo del sistema purificador, la porción de tubería está conectada a una manguera que sirve para succionar al agente empleado para sanitizar.

La bomba B-03 proporciona la energía necesaria para que el agua, después de pasar por la válvula VP2 y por el manómetro (que nos ayuda a monitorear la presión del agua antes de entrar al sistema), entre a la columna de arena, la cual se encarga de reducir el contenido de materia suspendida del agua. La columna contiene arena con diferentes tamaños de partícula y es retrolavada antes de producir un lote de agua al igual que el resto de las columnas. El retrolavado es un lavado que se hace invirtiendo la dirección del flujo del agua, es decir el agua entra por donde sale, cuando la columna está produciendo agua, pero sale por una línea diferente a aquella que sería la de entrada en el caso de que estuviera operando. En general esto sirve para limpiar a las columnas de la materia suspendida.

De cerrarse la válvula VP2 el agua puede tomar una ruta alterna en donde se encuentran las válvulas VP3 y VP5. Esta ruta es una manguera con una unión Clamp que puede unirse directamente a la red de distribución de la cual hablaremos después.

Es importante hacer notar que el agua puede fluir sin pasar por la columna de arena a través de una línea que está indicada en el diagrama junto a dos válvulas que no tienen notación y que son parte de la columna de arena.

Posterior a la columna de arena, está el punto de muestreo M2 que nos ayuda a monitorear el funcionamiento de dicho equipo.

Después del punto de muestreo el agua pasa por un filtro que sirve para retener a las partículas de medio filtrante que se llegan a escapar de la columna (gránulos extrafinos.)

El agua llega, después a la columna de carbón activado en donde se adsorben contaminantes como el cloro, materia orgánica, amonio y dióxido de carbono, entre otros y que también retiene partículas coloidales. El medio filtrante de esta columna, contiene plata que sirve para inhibir el crecimiento bacteriano. La columna cuenta con una manguera de salida para realizar el retrolavado.

La presencia de la válvula VP4 puede justificarse pensando en que se puede necesitar remover a las columnas de arena o carbón; como después de la columna de carbón el agua ya no tiene cloro, es importante aislar esta sección, en el caso de que cualquiera de las columnas sea removida, para que no entren microorganismos. Se puede decir que muchas de las válvulas de paso pueden tener una función similar a esta, además de otras propias de cada válvula, las cuales dependen de su posición en su sistema. Nos encontramos después con el filtro F-02 que tiene una función similar a aquella que tiene el F-01, que retener las partículas de la columna que lo precede, El punto de muestreo 3M puede servir para monitorear la calidad del agua después de la columna de carbón.

El agua, después de pasar por el punto 3M pasa por un túnel con una lámpara de luz ultravioleta, que es limpiada de vez en cuando, pero cuya correcta operación no se verifica, el punto 4M puede servir, para monitorear la calidad del agua (principalmente la microbiológica) después de pasar por la lámpara L-U.V.1.

El agua entra, después, al equipo desmineralizador que consiste en una columna catiónica y una aniónica, cada una presenta una línea de salida para su retrolavado y otra de entrada para regeneración, en esta compañía se considera que basta con el uso del regenerante para sanitizar a las columnas. Entre las dos columnas está el punto de muestreo que nos puede ayudar a monitorear el desempeño de la columna catiónica.

Después de ambas columnas, nos encontramos con el conductímetro en línea que nos sirve para monitorear de manera, directa el desempeño del equipo desmineralizador y que en caso de detectar una conductividad muy alta, detiene automáticamente al sistema. El punto de muestreo 6M también puede ayudarnos a monitorear el funcionamiento del equipo desmineralizador. El filtro F-03 tiene la misma función de los filtros F-01 y F-02.

El punto de muestreo 7M puede tener la función de ayudar a monitorear el funcionamiento del filtro F-03.

Existe después un sistema de distribución de agua desmineralizada, hecho de acero inoxidable 304, (supuestamente la tubería a partir de la salida de la columna aniónica, necesariamente, debería de ser de acero inoxidable de la serie 300, u otro que soporte la corrosión del agua hambrienta, pero comienza a serlo solo después del punto de muestreo 7M. Una de las líneas de distribución lleva al agua a la autoclave OTSA y otra a la autoclave Man-Play, en ambos casos nos encontramos con válvulas de paso que simplemente representan las válvulas de los puntos de uso. Lo mismo podemos decir de la válvula VP6.

Una tercera línea lleva al agua a una segunda lámpara de luz U.V. L-U.V.2, pasando antes por el punto de muestreo 8M, que sirve para monitorear al agua después de pasar por una zona que presenta varias piernas muertas (sistema de distribución).

El punto de muestreo 9M nos puede ayudar a monitorear el funcionamiento de la lámpara L-U.V.2.

El agua llega después al tanque de almacenamiento T-300, el cual está hecho de plástico y tiene un filtro de venteo F-0022, que nos sirve para compensar la entrada o salida del agua, evitando, de este modo, que el tanque colapse.

El punto de muestreo 19M nos sirve para monitorear la calidad del agua del tanque.

En el caso de que la Válvula de paso VP9 esté cerrada y la VP10 abierta, la bomba sanitaria B-04 proporciona la energía para hacer fluir al agua a través de los filtros F-04 y F-05 (este último es un filtro absoluto de un tamaño de poro de 0.22 micrómetros). De cerrar la válvula de paso VP10 y abrir la válvula de paso VP9 el agua puede estar recirculando en un circuito (loop) hecho de tubos de algún tipo de plástico, el cual aparentemente es PVC, pero como no se cuenta con un certificado no me atrevería a asegurarlo.

El punto de muestreo 11M, puede servirnos para monitorear la calidad del agua después de la bomba B-04 y antes de pasar por el filtro F-04, mientras que el punto de muestreo

12M sirve para monitorear la calidad del agua después de pasar por el filtro F-04, monitoreando así mismo, el desempeño de este filtro.

Aparentemente las funciones de los filtros F-04 y F-05 es la de ayudar a controlar la calidad microbiológica del agua de alimentación del equipo de ósmosis inversa. Hay que recordar que esto no es aceptado por la FDA.

El punto de muestreo 13M nos sirve para monitorear el funcionamiento del filtro F-05. La bomba B-05, nos ayuda a proveer de energía al agua para que pase a través de las membranas de ósmosis inversa.

El equipo de ósmosis inversa tiene la función principal de eliminar pirógenos, aunque también elimina, otras moléculas, bacterias, sales etc.

Es importante señalar que este equipo es de un solo paso, este no es una unidad doble colocada en tandem, es mas bien un equipo con dos membranas, colocadas en paralelo. El agua de rechazo de una membrana, es devuelta a la línea de alimentación del equipo, mientras que el agua de rechazo de la otra, es desechada al drenaje.

Es importante hacer una diferenciación, entre los tipos de agua que maneja el equipo de ósmosis inversa al operar. Por un lado tenemos al agua de alimentación, que entra al equipo, después tenemos al agua de rechazo, que contiene todos los contaminantes y que es usualmente desechada y finalmente tenemos el agua permeada que es el agua purificada por la unidad de ósmosis.

El agua después de salir de la unidad, pasa a través de una manguera, para después recibirse en recipientes adecuados.

Un último comentario, es que, este método de preparación de agua para inyectables (unidad de ósmosis inversa de un solo paso, con dos membranas en paralelo) no es lo recomendado, en ninguna farmacoepa ya sea la mexicana o la norteamericana.

VI.3 Protocolo de validación propuesto.

Un protocolo de validación, es un documento, en el que se describen de manera general, las actividades que se deben de realizar con el fin de validar aquello que se desea validar, que en este caso es el sistema purificador de agua. En este documento, también se definen los objetivos del estudio, el sistema a validar mediante el plan propuesto, los criterios de aceptación y las responsabilidades de las personas o departamentos involucrados en el estudio.

Propuesta del protocolo de validación:

1	
Compañía: Compañía x	Código del Documento: PROT-VA-SPFAI
	Versión: Primera versión.
Título del documento: Protocolo de validación , para el sistema purificador de agua, empleado para la obtención de Agua para Inyectables.	

**Protocolo de validación , para el sistema purificador de agua,
empleado para la obtención de Agua para Inyectables.**

Elaborado por:	Coordinador de validación de sistemas	Gerardo Álvarez.	
			Firma/ fecha
Revisado por:	Gerente del departamento de validación	César Maldonado.	
			Firma/ fecha
Autorizado por:	Gerente de la Planta.	Víctor López.	
			Firma/ fecha

		2
Compañía: Compañía x		Código del Documento: PROT-VA-SFFAI
		Versión: Primera versión.
Título del documento: Protocolo de validación , para el sistema purificador de agua, empleado para la obtención de Agua para Inyectables.		

TABLA DE CONTENIDO.

I. Registro de modificaciones realizadas sobre el protocolo.

II. Introducción.

III. Objetivos.

IV. Alcance.

V. Responsabilidades

VI. Plan de validación.

VII Desarrollo.

VIII. Criterios de aceptación.

IX. Hoja de aceptación del protocolo.

X. Glosario.

XI. Referencias.

XII. Anexos.

I. Registro de modificaciones realizadas sobre el protocolo.

Versión:	1	Modificación realizada por:	
Fecha de modificación	-----	Modificación revisada por:	
Fecha de aplicación	-----	Modificación autorizada por:	
Fecha de revisión:	-----	Naturaleza del cambio:	

Compañía: Compañía x		Código del Documento: PROT-VA-SPFAI	3
		Versión: Primera versión.	
Título del documento: Protocolo de validación , para el sistema purificador de agua, empleado para la obtención de Agua para Inyectables.			

II. Introducción.

Con el fin de cumplir con la legislación vigente, del país en donde opera nuestra empresa y con el fin de cumplir con nuestras políticas de calidad, haciendo con esto de nuestra empresa una organización mas competitiva, es imprescindible contar con procesos validados. Uno de los elementos claves, a considerar, cuando se validan lo procesos, es la validación de los sistemas críticos, los cuales por definición, son sistemas que tienen un impacto directo sobre la calidad de los productos, en cuyos procesos de fabricación, intervienen. La validación de todos los procesos es importante, sin embargo en el caso de los procesos que sirven para fabricar productos parenterales, la validación es algo indispensable.

Para poder fabricar los productos parenterales que producimos en la planta, es necesario contar con agua para inyectables, la cual en nuestra planta es obtenida mediante el uso del sistema purificador de agua, cuyo diagrama se encuentra anexado al presente protocolo.

III. Objetivos.

El objetivo del presente protocolo es describir de la manera mas sencilla posible las actividades que se deben de realizar con el fin de poder generar y documentar evidencia objetiva que nos permitirá tener la seguridad de que el sistema purificador de agua de la planta, de una manera consistente, producirá agua de calidad predecible al ser este operado y mantenido de acuerdo a la manera establecida.

IV. Alcance.

Sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para inyectables, de la planta de la compañía x.

V. Responsabilidades

Es responsabilidad del equipo de validación, ejecutar y ver que se ejecuten las actividades descritas en este protocolo, apegándose, de una manera estricta a lo que se describe en el mismo.

Es responsabilidad de la gerencia de la planta proporcionarle, al equipo de validación, todas las facilidades y recursos necesarios, para poder ejecutar el presente protocolo.

Es responsabilidad del equipo de validación entregar los resultados del estudio de validación del sistema a los departamentos involucrados.

		4
Compañía: Compañía x		Código del Documento: PROT-VA-SPFAI
		Versión: Primera versión.
Título del documento: Protocolo de validación, para el sistema purificador de agua, empleado para la obtención de Agua para Inyectables.		

Es responsabilidad de la gerencia de la planta ver que, en caso de requerirse, se tomen medidas correctivas, para poder lograr que el sistema sea validable.

Es responsabilidad de la gerencia de la planta difundir los resultados del estudio de validación del sistema a los departamentos involucrados.

Es responsabilidad del departamento de control de calidad colaborar con el equipo de validación a ejecutar el presente protocolo, realizando todos los análisis físicos, químicos y microbiológicos, y entregar los resultados a la brevedad posible.

Es responsabilidad del departamento de mantenimiento, realizar, en caso de requerirse, las acciones correctivas necesarias para que el sistema purificador de agua sea validable.

Es responsabilidad del departamento de mantenimiento, poner a disposición del equipo de validación, toda la documentación relacionada con el sistema purificador de agua (planos, procedimientos de mantenimiento, programas de mantenimiento, etc.) y asistir al equipo de validación, durante el desarrollo del presente protocolo.

Es responsabilidad del departamento de producción poner, a disposición del equipo de validación, tanto el sistema y al personal involucrado en su operación, limpieza y sanitización, así como toda la documentación relacionada con el sistema purificador de agua

Es responsabilidad de garantía de calidad realizar la toma de muestra en los diferentes puntos indicados en los programas de muestreo.

VI. Plan de validación.

VI.1 Calificación del diseño.

VI.1.1 Revisión de la documentación del proceso del diseño.

VI.1.2 Revisión de la documentación de las características y funcionamiento del diseño.

VI.1.3 Revisión de la documentación de los criterios considerados que justifican las características del diseño.

VI.2 Calificación de instalación.

VI.2.1 Revisión del sistema para verificar su concordancia con el plano isométrico.

VI.2.2 Revisión de las condiciones del equipo, de la documentación y del cumplimiento de las especificaciones y sugerencias de instalación hechas por los diseñadores, fabricantes, proveedores y/o personal capacitado.

		5
Compañía: Compañía x		Código del Documento: PROT-VA-SPFAI
		Versión: Primera versión.
Título del documento: Protocolo de validación, para el sistema purificador de agua, empleado para la obtención de Agua para Inyectables.		

VI.3 Calificación de operación.

VI.3.1 Calibración.

VI.3.2 Revisión del funcionamiento de los controles y de que los elementos del sistema operan según la información proporcionada por los fabricantes o proveedores.

VI.3.3 Documentación del desempeño del sistema a corto plazo.

VI.4 Calificación de desempeño.

VI.4.1 Documentación del desempeño del sistema a largo plazo.

VII Desarrollo.

VII.1 Calificación del diseño.

El objetivo es asegurarse de que el diseño del sistema, es tal que le permita al mismo generar de manera consistente, agua, en la cantidad y de la calidad requerida por los procesos de los cuales formará parte. Se realiza de acuerdo al formato FORM-VA-SPFAI-1

VII.1.1 Revisión de la documentación del proceso del diseño.

En esta etapa se revisa de una manera crítica, la documentación generada durante el proceso de diseño del sistema, la cual debe de consistir en reportes sencillos, emitidos después de cada sesión de trabajo, por cada uno de los individuos que integraban al comité de diseño.

VII.1.2 Revisión de la documentación de las características y funcionamiento del diseño.

Se revisan los documentos, en donde se encuentran definidas las características del sistema, los elementos que lo conforman y la forma en la que este funciona.

VII.1.3 Revisión de la documentación de los criterios considerados que justifican las características del diseño.

Se revisan de manera crítica los documentos en donde se encuentran escritos los criterios considerados para diseñar al sistema y que justifican el porqué se diseñó de la forma en la que fue diseñado

VII.2 Calificación de instalación.

El objetivo es generar evidencia documentada de que el sistema se encuentra en buenas condiciones e instalado de una manera tal que le permita desempeñar su función adecuadamente. Se realiza de acuerdo al formato FORM-VA-SPFAI-2

VII.2.1 Revisión del sistema para verificar su concordancia con el plano isométrico.

Se realiza una inspección del sistema, verificando si este concuerda con el plano isométrico, en cuanto a las dimensiones, los elementos y a las características de los mismos y se buscan cambios realizados sobre el sistema.

		6
Compañía: Compañía x		Código del Documento: PROT-VA-SPFAI
		Versión: Primera versión.
Título del documento: Protocolo de validación , para el sistema purificador de agua, empleado para la obtención de Agua para Inyectables.		

VII.2.2 Revisión de las condiciones del equipo, de la documentación y del cumplimiento de las especificaciones y/o sugerencias de instalación hechas por los diseñadores, fabricantes, proveedores y/o personal capacitado.

Se realiza una inspección física del sistema buscando, elementos en mal estado. Posteriormente, se revisa la documentación relacionada con el sistema, su uso, mantenimiento y sanitización y que este se encuentre instalado según los requerimientos y/o sugerencias de de instalación hechas por los diseñadores, fabricantes, proveedores y/o personal capacitado.

VII.3 Calificación de operación.

El objetivo, es encontrar información que ayude a diseñar, optimizar o que respalde a los procedimientos normalizados de operación, mantenimiento, sanitización y limpieza y a los programas de mantenimiento, sanitización y monitoreo. Así mismo se busca recopilar evidencia de que el sistema es capaz de producir agua de la calidad adecuada y que además lo puede hacer de una manera consistente. Se realiza de acuerdo al formato FORM-VA-SPFAI-3.

VII.3.1 Calibración.

Se calibran y documenta o se verifica la documentación de la calibración de todos los instrumentos del sistema y de los instrumentos empleados para realizar los análisis del agua.

VII.3.2 Revisión del funcionamiento de los controles y de que los elementos del sistema operan según la información proporcionada por los fabricantes o proveedores.

Se revisa que todos los controles del sistema realicen la función que deben de realizar, ya sea de manera automática o manual. Se realizan ajustes en caso de requerirse.

VII.3.3 Documentación del desempeño del sistema a corto plazo.

Se realiza un monitoreo de la calidad del agua, durante dos meses, en diferentes puntos del sistema, según el programa de monitoreo 1. Se documentan los resultados, se analizan y se sacan conclusiones en cuanto a si el sistema es capaz de producir agua de la calidad requerida. De considerarse necesario se realizan modificaciones sobre los PNOs, PNMs, procedimientos de limpieza y sanitización y sobre los programas de mantenimiento, sanitización y monitoreo.

VII.4 Calificación de desempeño.

En esta etapa se busca recopilar evidencia de que las variaciones de temporada que afectan a la calidad del agua de alimentación del sistema, no afectan de un modo negativo, el desempeño del sistema purificador de agua. Se realiza de acuerdo al formato FORM-VA-SPFAI-4.

VII.4.1 Documentación del desempeño del sistema a largo plazo.

Se realiza un monitoreo de la calidad del agua, durante un año, en diferentes puntos del sistema, según el programa de monitoreo 1. Se documentan los resultados, se analizan y se sacan conclusiones en cuanto al impacto que tiene la época del año sobre la calidad del agua.

7	
Compañía: Compañía x	Código del Documento: PROT-VA-SPFAI
Versión: Primera versión.	
Título del documento: Protocolo de validación , para el sistema purificador de agua, empleado para la obtención de Agua para Inyectables.	

VIII. Criterios de aceptación.

VIII.1 Calificación del diseño.

VIII.1.1 Revisión de la documentación del proceso del diseño.

Se debe de encontrar que el proceso de diseño, se desarrollo de una manera lógica y que se justificaba cada característica propuesta para el sistema y también que se justificaba adecuadamente la aceptación o rechazo de cada una de las características propuestas.

VIII.1.2 Revisión de la documentación de las características y funcionamiento del diseño.

Se debe de contar con la documentación, en la que, de manera precisa y adecuada, se definen las características del sistema, así como su funcionamiento.

VIII.1.3 Revisión de la documentación de los criterios considerados que justifican las características del diseño.

Se debe de encontrar información, en donde se detallen los criterios considerados en el diseño y las consecuentes características. Se debieron de haber considerado todos los criterios necesarios para poder diseñar un sistema productor de agua para inyectables y los criterios deben de ser tales que justifiquen a las características del sistema.

VIII.2 Calificación de instalación.

VIII.2.1 Revisión del sistema para verificar su concordancia con el plano isométrico.

Al realizar una inspección física, el sistema debe de coincidir, con el plano isométrico y sus características con aquellas descritas en los documentos relacionados con el diseño.

VIII.2.2 Revisión de las condiciones del equipo, de la documentación y del cumplimiento de las especificaciones y sugerencias de instalación hechas por los diseñadores, fabricantes, proveedores y/o personal capacitado.

El sistema se deberá de encontrar en buenas condiciones y deberá encontrarse instalado de una manera tal, que al menos se satisfagan los requerimientos de instalación especificados por los diseñadores, fabricantes, proveedores y/o personal capacitado, y que en el mejor de los casos también se satisfagan sus sugerencias. Además se deberá de contar con toda la información requerida en el formato FORM-VA-SPFAI-2.

VIII.3 Calificación de operación.

VI.3.1 Calibración.

Todos los instrumentos deberán de estar calibrados y se deberá de contar con documentos que lo certifiquen

8	
Compañía: Compañía x	Código del Documento: PROT-VA-SPFAI
	Versión: Primera versión.
Título del documento: Protocolo de validación, para el sistema purificador de agua, empleado para la obtención de Agua para Inyectables.	

VIII.3.2 Revisión del funcionamiento de los controles y de que los elementos del sistema operan según la información proporcionada por los fabricantes o proveedores.

Todos los controles deberán de responder a su función de una manera adecuada y en general los equipos deberán de funcionar de acuerdo a lo que se espera, después de revisar sus manuales de uso y otros tipos de información disponible (información del proveedor, fabricante, personal capacitado etc.)

VIII.3.3 Documentación del desempeño del sistema a corto plazo.

Se deberá de encontrar que los procedimientos normalizados y programas relacionados con el sistema de agua están bien fundamentados y principalmente que el sistema es capaz de producir agua de la calidad requerida (agua para inyectables) de manera consistente.

VIII.4 Calificación de desempeño.

VI.4.1 Documentación del desempeño del sistema a largo plazo.

Se deberá de encontrar evidencia que demuestre que las variaciones en la calidad d el agua de alimentación del sistema, generadas por los cambios de temporada, no afectan de manera negativa el desempeño del sistema.

IX. Hoja de aceptación del protocolo:

Firma/fecha gerente de la planta: _____

Firma/fecha coordinador del equipo de validación: _____

Firma/fecha gerente del departamento de mantenimiento: _____

Firma/fecha gerente del departamento de producción: _____

Firma/fecha gerente del departamento de aseguramiento de la calidad: _____

Firma/fecha gerente del departamento de control de calidad: _____

Compañía: Compañía x		Código del Documento: PROT-VA-SPPAI
		Versión: Primera versión.
Título del documento: Protocolo de validación , para el sistema purificador de agua, empleado para la obtención de Agua para Inyectables.		

X. Glosario.

Característica de diseño: Son las características, que después de haber sido sometidas a evaluación por parte del grupo o comité de diseñadores, fueron aceptadas y que definen al diseño final del sistema o equipo en cuestión

Criterios de diseño: son los elementos o argumentos considerados al diseñar un sistema o equipo, que definen o justifican, las características de los mismos.

Calificación: es la realización de pruebas para determinar si un componente de un proceso de fabricación o sistema posee las características necesarias para poder obtener un producto de calidad específica.

Validar: puede definirse como la obtención y documentación de evidencia suficiente, dado el estado actual de la ciencia, de que un proceso o sistema específico bajo consideración, de una manera consistente hace y hará aquello que se supone debe de hacer.

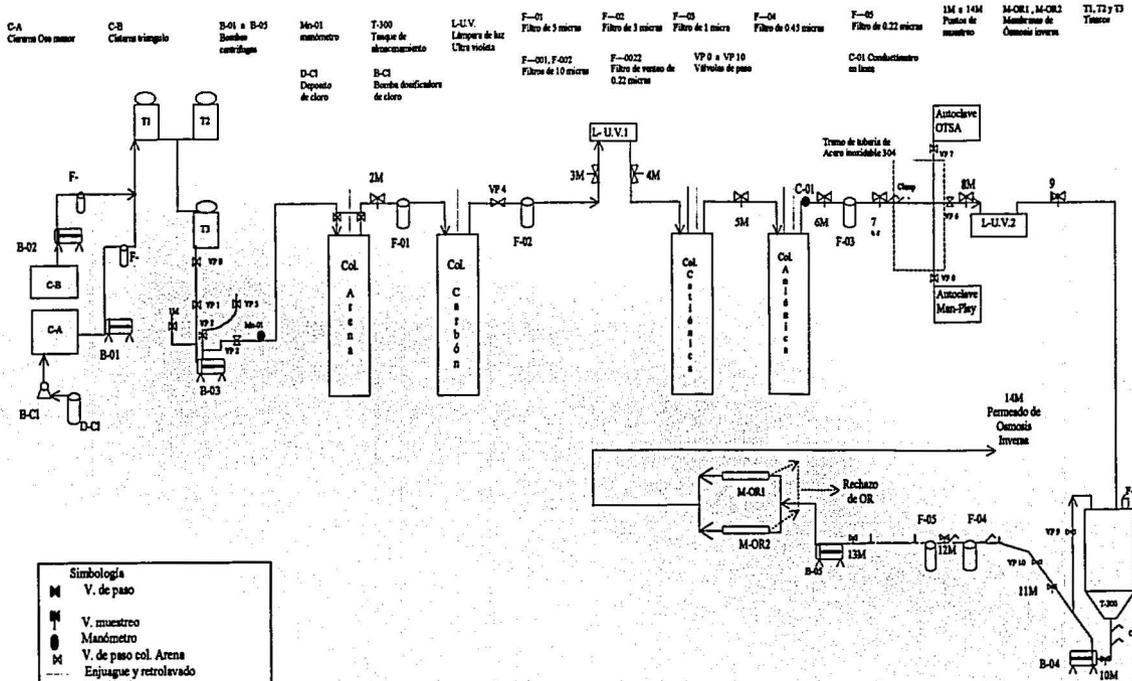
XI. Referencias.

Tesis: "Desarrollo de una guía útil en la validación de sistemas de purificación de agua empleados en la obtención de agua calidad inyectable." Juan Pablo Rosales Rivera. UNAM. 2002.

XII. Anexos

1. Diagrama del sistema purificador de agua.
2. Programa de muestreo, para el monitoreo del sistema purificador de agua, No 1.
3. Programa de muestreo, para el monitoreo del sistema purificador de agua, No 2.

DIAGRAMA DEL SISTEMA DE AGUA



Simbología

- M V. de paso
- M V. muestreo
- M Manómetro
- M V. de paso col. Arena
- Enjuague y retrolevado
- Succión de regenerante

UBICACION: AREA DE PROYECTABILIDAD

EMITIDOR: Q.P.A. IGNACIO ROSAS PEREZ. DE VALIDACION

REVISOR: Q.P.R. EMILIO GUERRA GAMA S.P.V.

“Programa de muestreo, para el monitoreo del sistema purificador de agua, No 1”

Los análisis se realizan de acuerdo a la farmacopea de los estados unidos o mediante el uso de métodos analíticos validados y aprobados por los organismos reguladores, cuyas leyes deseamos satisfacer. En caso de realizarse lo anterior se debe de contar con una justificación del uso del nuevo método analítico. La justificación puede ser de tipo económico (tiempo, recursos) por ejemplo o de una no disponibilidad de un método analítico oficial. Las pruebas se realizan durante dos meses. Con la información y en caso de que falten, se desarrollan los procedimientos normalizados de operación, mantenimiento, limpieza y o sanitización y los programas de mantenimiento, limpieza y sanitización.

Elemento cuyo funcionamiento se monitorea y puntos de muestreo.	característica	Especificación	Frecuencia
Agua de alimentación del sistema Cisterna C-B	Carga microbiológica	No mas de 500 UFC/ML de mesófilos aerobios y ausencia de patógenos	Diario
	pH	Entre 5.0 y 9.0	diario
	Conductividad	menor a 600 μ S	Diario (continuo)
	Cloro libre	No menos de 1.5 ppm	diario
Unidad de clorinación. Punto 2M	Cloro libre	No menos de 3 ppm	Diario
Columna de arena Puntos 1M y 2M	Material particulado	Reducción de al menos un 90%	Diario
Columna de carbón. Puntos 2M y 3M.	Sustancia oxidables.	No mas de 1 ppm	Diario
	Cloro libre	No menos de 3ppm (2M) y ausencia en el punto 3M.	Diario
	Carga microbiológica	No mas de 500 UFC/ML de mesófilos aerobios y ausencia de patógenos	Diario.
	Amoniac	0.3 ppm	
Filtro de 3 micrómetros. Punto 3M.	Presencia de arena y carbón activado	No se debe de encontrar ninguno. De encontrarse arena revisar el filtro F-01.	Diario
Lámparas de luz ultravioleta Puntos 3M, 4M, 8M y 9M.	Carga microbiológica	Reducción de al menos 2 logaritmos.	Diario
Columna catiónica Puntos 4M y 5M.	Sodio	9.3 ppm	Diario
	Amonio	0.3 ppm	Diario
	Calcio	Ausente del agua efluente	Diario
	Carga microbiológica	No mas de 500 UFC/ML de mesófilos aerobios y ausencia de patógenos	Diario
Columna aniónica. Puntos 5M y 6M.	Identidad de resina.	La sugerida por el proveedor	Inicial
	Cloruros	Ausentes de agua efluente	Diario
	Nitratos	Menos de 0.2 ppm	Diario
	Sulfatos	Ausentes del agua efluente	Diario
	Carbonatos (bióxido de carbono)	Ausente del agua efluente	Diario
	silica	entre 10 y 17.6 ppm	Diario
	Carga microbiológica	No mas de 500 UFC/ML de mesófilos aerobios y ausencia de patógenos	Diario
	Identidad de resina	La sugerida por el proveedor	inicial
Equipo desmineralizador Punto 6M	Conductividad	Menor a 10 μ S	Diario (Continuo.)
	Metales pesados	Ausentes del agua efluente	Diario
	pH	5.0-7.0	Diario
	Resinas catiónica y aniónica	Ausencia del agua efluente.	Diario
Puntos de uso de la red de distribución Puntos Vp7, VP8 y 8M.	El agua cumple con todos los requerimientos del agua purificada USP. Se realizan todas la pruebas diariamente.		
Tanque de almacenamiento Punto 10M	Carga microbiológica	Menos de 100 UFC/ML de mesófilos aerobios y ausencia de patógenos	Diario
	Sustancias extraíbles	Ausencia de sustancias extraíbles.	Diario
Filtro de 0.45 micrómetros. Puntos 11M y 12M.	Carga microbiológica	Menos de 100 UFC/ML de mesófilos aerobios y ausencia de patógenos	Diario
Filtro de 0.22 micrómetros Puntos 12M y 13M	Carga microbiológica	Menos de 100 UFC/ML de mesófilos aerobios y ausencia de patógenos	Diario
Equipo de ósmosis inversa Puntos 13M y 14M	El agua efluente cumple con todos los requerimientos del agua para inyectables USP. Se realizan todas la pruebas diariamente.		

"Programa de muestreo, para el monitoreo del sistema purificador de agua, No 2"

Las pruebas se realizan según se establece en la farmacopea norteamericana o mediante el uso de métodos analíticos validados y aceptados por los organismos reguladores de los países en donde se fabrican o comercializan los productos fabricados a partir del agua obtenida del sistema en cuestión.

Este programa debe de seguirse por lo menos durante un año para después realizar cambios sobre las frecuencias de muestreo y generar un nuevo programa permanente.

Elemento cuyo funcionamiento se monitorea y puntos de muestreo.	característica	Especificación	Frecuencia
Agua de alimentación del sistema Cisterna C-B	Carga microbiológica	No mas de 500 UFC/ML de mesófilos aerobios y ausencia de patógenos	Diario
	pH	Entre 5.0 y 9.0	diario
	Conductividad	menor a 600 μ S	Diario (continuo)
	Cloro libre	No menos de 1.5 ppm	diario
Unidad de clorinación. Punto 2M	Cloro libre	No menos de 3 ppm	Semanal
Columna de arena Puntos 1M y 2M	Material particulado	Reducción de al menos un 90%	semanal
Columna de carbón. Puntos 2M y 3M.	Sustancia oxidables.	No mas de 1 ppm	semanal
	Cloro libre	No menos de 3ppm (2M) y ausencia en el punto 3M.	semanal
	Carga microbiológica	No mas de 500 UFC/ML de mesófilos aerobios y ausencia de patógenos	Diario.
	Amoniaco	0.3 ppm	semanal
Filtro de 3 micrómetros. Punto 3M.	Presencia de arena y carbón activado	No se debe de encontrar ninguno. De encontrarse arena revisar el filtro F-01.	semanal
Lámparas de luz ultravioleta Puntos 3M, 4M, 8M y 9M.	Carga microbiológica	Reducción de al menos 2 logaritmos.	Diario
Columna catiónica Puntos 4M y 5M.	Sodio	9.3 ppm	diario
	Amonio	0.3 ppm	Semanal
	Calcio	Ausente del agua efluente	semanal
	Carga microbiológica	No mas de 500 UFC/ML de mesófilos aerobios y ausencia de patógenos	Diario
Columna aniónica. Puntos 5M y 6M.	Identidad de resina.	La sugerida por el proveedor	Cada 6 meses
	Cloruros	Ausentes de agua efluente	semanal
	Nitratos	Menos de 0.2 ppm	semanal
	Sulfatos	Ausentes del agua efluente	semanal
	Carbonatos (bióxido de carbono)	Ausente del agua efluente	semanal
	silica	entre 10 y 17.6 ppm	Diario
	Carga microbiológica	No mas de 500 UFC/ML de mesófilos aerobios y ausencia de patógenos	Diario
	Identidad de resina	La sugerida por el proveedor	Cada 6 meses
	Conductividad	Menor a 10 μ S	Diario (Continuo.)
	Metales pesados	Ausentes del agua efluente	semanal
Filtro de 1 micrómetro Puntos 6M y 7M	pH	5.0-7.0	Diario
	Resinas catiónica y aniónica	Ausencia del agua efluente.	Cada mes.
Puntos de uso de la red de distribución Puntos Vp7, VPR y 8M.	El agua cumple con todos los requerimientos del agua purificada USP. Se realizan todas la pruebas microbiológicas diariamente y las químicas semanalmente.		
Tanque de almacenamiento Punto 10M	Carga microbiológica	Menos de 100 UFC/ML de mesófilos aerobios y ausencia de patógenos	Diario
	Sustancias extraíbles	Ausencia de sustancias extraíbles.	Cada 6 meses
Filtro de 0.45 micrómetros. Puntos 11M y 12M.	Carga microbiológica	Menos de 100 UFC/ML de mesófilos aerobios y ausencia de patógenos	Diario
Filtro de 0.22 micrómetros Puntos 12M y 13M	Carga microbiológica	Menos de 100 UFC/ML de mesófilos aerobios y ausencia de patógenos	Diario
Equipo de ósmosis inversa Puntos 13M y 14M	El agua efluente cumple con todos los requerimientos del agua para inyectables USP. Se realizan todas la pruebas microbiológicas diariamente, las químicas semanalmente excepto por pH (25%), conductividad y cloro residual que se realizan diariamente.		

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.		80
Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFAL-I	
Versión: Primera versión.		
Título del documento: Formato para la calificación de diseño del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.		

“Formato para la calificación de diseño del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables”

1. Revisión de la documentación del proceso del diseño.

En esta etapa se revisa de una manera crítica, la documentación generada durante el proceso de diseño del sistema, la cual debe de consistir en reportes sencillos, emitidos después de cada sesión de trabajo, por cada uno de los individuos que integraban al comité de diseño.

	Cumple	No cumple
1.1 El proceso de diseño fue documentado y dicha documentación se encuentra disponible. Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2 Escriba el título y código del documento: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3 Anote el departamento o lugar de localización: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.4 El documento indica el número de sesiones y duración (min) de cada una, que tardó el comité de diseño en realizar su trabajo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.5 Existe un reporte escrito, por cada miembro del comité de diseño, por cada sesión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.6 Los reportes detallan, características del sistema que eran sometidas a aprobación por el comité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.7 Los reportes detallan, los criterios considerados, que daban pie a la proposición de las características del inciso anterior.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.8 Los reportes detallan, las razones que justificaban, la aceptación o rechazo de las características propuestas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.9 No es aparente una tendencia al rechazo de características imprescindibles propuestas para el sistema por cuestiones económicas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.10 Al tomar, los reportes de los integrantes del comité diseñador, para una misma fecha, en todos se mencionaban: Las mismas características.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Los mismos criterios.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Las mismas características propuestas, aceptadas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Las mismas características propuestas, rechazadas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Las mismas razones de aceptación para las características que fueron aceptadas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.		81
Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-1	
Versión: Primera versión.		
Título del documento: Formato para la calificación de diseño del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.		

Las mismas razones de rechazo para las características que fueron rechazadas.

1.11 El documento esta escrito de una manera clara.

1.12 Al revisar el documento, es visible que el proceso de diseño se desarrollo de una manera ordenada y lógica.

1.13 Existe evidencia de que a la par de las características de diseño se proponían procedimientos normalizados de operación

Mantenimiento

Limpieza

sanitización

1.14 Existe evidencia de que a la par de las características de diseño se desarrollaban programas de:

Mantenimiento

Limpieza

sanitización

Monitoreo

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Revisión de la documentación de las características y funcionamiento del diseño.

Se revisan los documentos, en donde se encuentran definidas las características del sistema, los elementos que lo conforman y la forma en la que este funciona.

2.1 Se cuenta con un documento en donde se detallen las características del sistema, los elementos que lo conforman y la forma en la que funciona.

Observaciones: _____

2.2 Anote el título y código del documento: _____

2.3 Anote el departamento o lugar de localización: _____

El documento detalla las diferencias que existen entre el diseño del sistema y el sistema real, en cuanto a:

2.3 Características

2.4 Elementos que lo conforman

2.5 Funcionamiento

El documento describe de una manera clara:

2.6 Las características del sistema.

2.7 Los elementos que conforman al sistema

Cumple	No cumple
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.**83**

Compañía: Compañía x

Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-I

Versión: Primera versión.

Título del documento: Formato para la calificación de diseño del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.

Cisternas.

Tinacos de plástico

Tanque de almacenamiento

3.21 Se contó con la necesidad eventual de darle mantenimiento y/o de ser necesario abrir y/o retirar a los siguientes elementos del sistema.

filtros de 10 micrómetros.

filtro de 5 micrómetros.

filtro de 3 micrómetros.

filtro de 1 micrómetros.

filtro de 0.45 micrómetros.

filtro de 0.22 micrómetros.

manómetro.

columna de arena.

columna de carbón

lámparas de luz ultravioleta

columna catiónica.

columna aniónica

Tubería

Catorce válvulas de muestreo.

tanque de almacenamiento con un filtro de venteo de 0.22 micrómetros.

equipo de ósmosis inversa de un paso.

Unidad dosificadora de cloro

3.22 Se contó con la necesidad eventual de sanitizar a los siguientes elementos del sistema:

Cisternas

tinacos

filtros de 10 micrómetros.

filtro de 5 micrómetros.

filtro de 3 micrómetros.

filtro de 1 micrómetros.

filtro de 0.45 micrómetros.

filtro de 0.22 micrómetros.

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.		85
Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPPAI-1	
Versión: Primera versión.		
Título del documento: Formato para la calificación de diseño del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para inyectables.		

Material particulado

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

3.25 Se contaba con los resultados de los análisis microbiológicos, practicados sobre el agua de alimentación, requeridos por la farmacopea, para el agua para inyectables:

Carga microbiológica

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Endotoxinas

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Apirogenicidad

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Esterilidad

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

3.26 Existe evidencia de que al diseñar el sistema se proponían y se contaba con la necesidad de diseñar procedimientos normalizados de Operación

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Mantenimiento

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Limpieza

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

sanitización

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Monitoreo

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

3.27 Existe evidencia de que al diseñar el sistema se proponían y se contaba con la necesidad diseñar de programas de:

Mantenimiento

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Limpieza

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

sanitización

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Monitoreo

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

3.28 Existe evidencia de que se realizó un análisis de compatibilidad de los elementos del sistema.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.		- 86 -
Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-2	
	Versión: Primera versión.	
Título del documento: Formato para la calificación de instalación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.		

“Formato para la calificación de instalación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables”

Calificación de instalación.

El objetivo es generar evidencia documentada de que el sistema se encuentra en buenas condiciones e instalado de una manera tal que le permita desempeñar su función adecuadamente. Se realiza de acuerdo al formato FORM-VA-SPFAI-2

VII.2.1 Revisión del sistema para verificar su concordancia con el plano isométrico.

Se realiza una inspección del sistema, verificando si este concuerda con el plano isométrico, en cuanto a las dimensiones, los elementos y a las características de los mismos y se buscan cambios realizados sobre el sistema.

1. DIAGRAMAS

1.1-Se debe contar con Plano isométrico del Sistema

Cumple	No cumple	Estado físico
--------	-----------	---------------

Observaciones: _____

1.2.- Las partes del Sistema deben encontrarse debidamente identificadas

Observaciones: _____

1.3.-La descripción del diagrama debe corresponder con la instalación real del sistema. Revisar la presencia en el sistema de los siguientes elementos siguiendo el diagrama y diga si se encuentran en buen o mal estado: (B) bueno (M) malo

- a)Una unidad dosificadora de cloro con un depósito de cloro.
- b)Dos cisternas.
- c)Dos tinacos de plástico.
- d)Dos filtros de 10 micrómetros.
- e)Un filtro de 5 micrómetros.
- f)Un filtro de 3 micrómetros.
- g)Un filtro de 1 micrómetros.
- h)Un filtro de 0.45 micrómetros.
- i) Un filtro de 0.22 micrómetros.
- j) Un manómetro.
- k)Una columna de arena.
- l) Una columna de carbón
- n)Una columna catiónica.
- ñ)Una columna aniónica
- o)Tubería de PVC que une a los elementos a partir de la columna de arena.
- p)Un sistema de distribución de agua purificada hecho de acero inoxidable.
- q)Catorce válvulas de muestreo.
- r)Un tanque de almacenamiento con un filtro de venteo de 0.22 micrómetros.
- s)Un equipo de ósmosis inversa de un paso.
- t)Once válvulas de paso.

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.

- 87 -

Compañía: Compañía x

Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-2

Versión: Primera versión.

Título del documento: Formato para la calificación de instalación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.

VII.2.2 Revisión de las condiciones del equipo, de la documentación y del cumplimiento de las especificaciones y/o sugerencias de instalación hechas por los diseñadores, fabricantes, proveedores y/o personal capacitado.

Se realiza una inspección física del sistema buscando, elementos en mal estado.

Posteriormente, se revisa la documentación relacionada con el sistema, su uso, mantenimiento y sanitización y que este se encuentre instalado según los requerimientos y/o sugerencias de de instalación hechas por los diseñadores, fabricantes, proveedores y/o personal capacitado.

CISTERNAS

2.1-La cisterna debe contar con acabado sanitario

Cumple

No cumple

Especificaciones

Paredes Lisas

* A

* B

Esquinas Redondeadas

* A

* B

Pintura Epoxica

* A

* B

Tapa Metálica con Pintura Epóxica

* A

* B

Observaciones: _____

2.2 Se debe contar con programa y procedimiento de limpieza

* A

* B

Observaciones: _____

2.3 Debe contarse con programa de mantenimiento preventivo

* A

* B

Observaciones: _____

2.4 Debe existir dispositivo de nivelación de agua

* A

* B

Observaciones: _____

2.5 Debe contarse con dispositivo de clorinación

* A

* B

Observaciones: _____

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.		- 88 -
Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-2	
Versión: Primera versión.		
Título del documento: Formato para la calificación de instalación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para inyectables.		

UNIDAD DE CLORINACIÓN

- | | Cumple | No cumple |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 2.6 La unidad se encuentra adecuadamente sujeta al suelo. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.7 La unidad se encuentra a una distancia no mayor a un metro de la tapa de la Cisterna. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.8 La unidad se encuentra en un lugar protegido de la intemperie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.9 La unidad cuenta con un depósito para una disolución de hipoclorito de sodio de 100L. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.10 se cuenta con información del proveedor como manuales | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

BOMBAS HIDRÁULICAS

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 2.11 La bomba debe encontrarse instalada en un lugar protegido de la intemperie. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-01 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-02 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-03 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-04 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-05 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Observaciones: _____ | | |
| 2.12 El suministro de la bomba debe ser de 127 volts/1 Fase | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-01 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-02 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-03 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-04 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-05 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Observaciones: _____ | | |
| 2.13 La bomba debe contar con interruptor de encendido y apagado | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-01 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-02 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-03 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-04 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-05 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Observaciones: _____ | | |
| 2.14 La tubería de entrada a la bomba debe ser de 1 1/4" | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-01 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-02 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-03 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-04 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-05 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Observaciones: _____ | | |
| 2.15 La tubería de salida debe ser de 1 1/4" | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-01 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-02 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-03 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-04 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| * B-05 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Observaciones: _____ | | |

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.

- 89 -

Compañía: Compañía x

Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-2

Versión: Primera versión.

Título del documento: Formato para la calificación de instalación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para inyectables.

2.16 Debe contarse con información proporcionada por el proveedor

- * B-01
- * B-02
- * B-03
- * B-04
- * B-05

Observaciones: _____

Cumple

No cumple

2.17 Debe contarse programa de mantenimiento preventivo

- * B-01
- * B-02
- * B-03
- * B-04
- * B-05

Observaciones: _____

. COLUMNA DE ARENA

2.18 Colocación

2.18.1 El piso donde se encuentre la columna debe ser firme y nivelado

Observaciones: _____

2.18.2.2 El diámetro del drenaje debe ser lo suficientemente grande para conducir el caudal de agua de retrolavado de 20LPM

Observaciones: _____

2.18.3 El drenaje no debe estar a una distancia mayor a 3 metros del equipo

Observaciones: _____

2.18.4 El depósito de agua residual debe tener capacidad mayor a 240 litros

Observaciones: _____

2.18.5 Debe haber 2 contactos eléctricos de 127volts/1 Fase a una distancia no mayor de 1.5 metros

Observaciones: _____

2.18.6. El cuarto debe estar a una altura mínima de 60cm sobre la columna para permitir hacer maniobras

Observaciones: _____

2.18.7 Debe existir un espacio suficiente alrededor de la columna que permita hacer maniobras

Observaciones: _____

2.19 Instalación Hidráulica

2.19.1 La tubería de entrada a la columna debe ser de ¾ " de diámetro

Observaciones: _____

2.19.2 Debe contarse con válvula de paso tipo mariposa o bola y tuerca unión antes de la conexión de entrada a la columna

Observaciones: _____

2.19.3 Debe contarse con un manómetro antes de la conexión de entrada a la columna

Observaciones: _____

2.19.4 La tubería de salida a la columna debe ser de ¾ " de diámetro

Observaciones: _____

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.

- 90 -

Compañía: Compañía x

Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-2

Versión: Primera versión.

Título del documento: Formato para la calificación de instalación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.

	Cumple	No cumple
2.19.5 A la salida de la columna debe estar instalada tanto tuerca unión o válvula de paso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observaciones: _____		
2.19.6 A la salida de la columna debe encontrarse instalado un manómetro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observaciones: _____		
2.19.7 La tubería de descarga al drenaje debe ser de ¾ " de diámetro y longitud de no más de 3 metros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observaciones: _____		
2.20 Instalación Eléctrica		
2.101 El suministro eléctrico debe ser de 127volts/1 Fase con una clavija de tres puntos, una de ellas para tierra física	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observaciones: _____		
2.21 Suministro de Agua		
2.21.1 La presión de alimentación de agua debe ser de 2.1 Kg/cm ² a 5.0 Kg/cm ²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observaciones: _____		
2.22 Debe contarse con información proporcionada por el proveedor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observaciones: _____		
2.23 Medio Filtrante		
2.23.1 El volumen del medio filtrante debe ser de aproximadamente 27 litros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observaciones: _____		
2.23.2 La carga de minerales debe corresponder con la especificada		
Mineral	Especificación (Kg)	Resultado
Grava Fina	4.0	_____
G-50 Plus	2.3	_____
Sand Plus	2.7	_____
Ant Plus	5.0	_____
Observaciones: _____		
2.23.3 Debe contarse con programa de renovación del medio filtrante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observaciones: _____		
COLUMNA DE CARBÓN	Cumple	No cumple
2.24 Colocación		
2.24.1 El piso donde se encuentre la columna debe ser firme y nivelado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observaciones: _____		
2.24.2 El diámetro del drenaje debe ser lo suficientemente grande para conducir el caudal de agua de retrolavado de 15LPM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observaciones: _____		
2.24.3 El drenaje no debe estar a una distancia mayor a 3 metros del equipo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observaciones: _____		
2.24.4 El depósito de agua residual debe tener capacidad mayor a 240 litros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observaciones: _____		
2.24.5 Debe haber 2 contactos eléctricos de 127volts/1 Fase a una distancia no mayor de 1.5 metros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observaciones: _____		

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.

- 91 -

Compañía: Compañía x

Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-2

Versión: Primera versión.

Título del documento: Formato para la calificación de instalación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.

	Cumple	No cumple
2.24.6. El cuarto debe estar a una altura mínima de 60cm sobre la columna para permitir hacer maniobras Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.24.7 Debe existir un espacio suficiente alrededor de la columna que permita hacer maniobras Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.25 Instalación Hidráulica		
2.25.1 La tubería de entrada a la columna debe ser de 1" de diámetro Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.25.2 Debe contarse con válvula de paso tipo mariposa o bola y tuerca unión antes de la conexión de entrada a la columna Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.25.3 Debe contarse con un manómetro antes de la conexión de entrada a la columna Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.25.4 La tubería de salida del agua filtrada debe ser de ¾" de diámetro Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.25.5 A la salida de la columna debe estar instalada tanto tuerca unión o válvula de paso Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.25.6 A la salida de la columna debe encontrarse instalado un manómetro Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.25.7 La tubería de descarga al drenaje debe ser de ¾" de diámetro y longitud de no más de 3 metros Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.26 Instalación Eléctrica		
2.26.1 El suministro eléctrico debe ser de 127volts/1 Fase con una clavija de tres puntos, una de ellas para tierra física Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.27 Suministro de Agua		
2.27.1 La presión de alimentación de agua debe ser de 2.1 Kg/cm ² a 4.0 Kg/cm ² Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.28 Debe contarse con información proporcionada por el proveedor Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.29 Medio Filtrante		
2.29.1 El volumen del medio filtrante debe ser de aproximadamente 27 litros Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.29.2 El medio filtrante debe ser el especificado por el proveedor Especificación: Carbón activado mineral o vegetal Resultado: _____ Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.29.3 Debe contarse con programa de renovación del medio filtrante Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.		- 92 -
Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-2	
Versión: Primera versión.		
Título del documento: Formato para la calificación de instalación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para inyectables.		

LÁMPARA DE LUZ ULTRAVIOLETA

2.30 Instalación Hidráulica

2.30.1 Debe encontrarse instalada sobre una superficie plana o en la pared por medio de tornillos

* No. 1

* No. 2

Observaciones: _____

Cumple No cumple

2.30.2 Debe encontrarse una válvula de paso antes de la conexión de entrada a la lámpara.

* No. 1

* No. 2

Observaciones: _____

2.30.3 Las conexiones deben estar debidamente ajustadas de modo de evitar fugas

* No. 1

* No. 2

Observaciones: _____

2.30.4 Las conexiones de entrada y salida deben ser de 1/2"

* No. 1

* No. 2

Observaciones: _____

2.31 Instalación Eléctrica

2.31.1 El contacto eléctrico no debe encontrarse a más de 1 metro de la lámpara

* No. 1

* No. 2

Observaciones: _____

2.31.2 El suministro eléctrico a la lámpara debe ser de 127volts/1 Fase

* No. 1

* No. 2

Observaciones: _____

2.32 Manuales y Procedimientos

2.32.1 Debe contarse con información proporcionada por el proveedor

* No. 1

* No. 2

Observaciones: _____

Observaciones: _____

2.32.4 Se debe contar con bitácora para registrar las horas de uso de la lámpara

* No. 1

* No. 2

Observaciones: _____

COLUMNA CATIONICA

2.32 Colocación

2.32.1 El piso donde se encuentre la columna debe ser firme y nivelado

Observaciones: _____

Cumple

No cumple

2.32.2 El diámetro del drenaje debe ser lo suficientemente grande para conducir el caudal de agua de retrolavado de 15LPM

Observaciones: _____

2.32.3 El drenaje no debe estar a una distancia mayor a 3 metros del equipo

Observaciones: _____

2.32.4 El depósito de agua residual debe tener capacidad mayor a 180 litros

Observaciones: _____

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.

- 93 -

Compañía: Compañía x

Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-2

Versión: Primera versión.

Título del documento: Formato para la calificación de instalación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para inyectables.

	Cumple	No cumple
2.32.5 Debe haber 2 contactos eléctricos de 127volts/1 Fase a una distancia no mayor de 1.5 metros Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.32.6. El cuarto debe estar a una altura mínima de 60cm sobre la columna para permitir hacer maniobras Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.32.7 Debe existir un espacio suficiente alrededor de la columna que permita hacer maniobras Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.33 Instalación Hidráulica		
2.33.1 La tubería de entrada a la columna debe ser de ¾ " de diámetro Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.33.2 Debe contarse con válvula de paso tipo mariposa o bola y tuerca unión antes de la conexión de entrada a la columna Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.33.3 Debe contarse con un manómetro antes de la conexión de entrada a la columna Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.33.4 La tubería de salida a la columna debe ser de ¾ " de diámetro Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.33.5 A la salida de la columna debe estar instalada tanto tuerca unión o válvula de paso Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.33.6 A la salida de la columna debe encontrarse instalado un manómetro Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.33.7 La tubería de descarga al drenaje debe ser de ¾ " de diámetro y longitud de no más de 3 metros Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.34 Instalación Eléctrica		
2.35.1 El suministro eléctrico debe ser de 127volts/1 Fase con una clavija de tres puntos, una de cillas para tierra física Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.36 Suministro de Agua		
2.36.1 La presión de alimentación de agua debe ser de 25 lb/in ² Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.36.2 Debe contarse con información proporcionada por el proveedor. Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.36.3 Debe contarse con procedimientos y programas de sanitización y de mantenimiento preventivo Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.37 Resina de Intercambio Iónico		
2.37.1 El volumen del medio filtrante debe ser de aproximadamente 27 litros Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.37.2 El volumen de la resina debe ser del 65 al 80% del volumen total de la columna Observaciones: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.

- 94 -

Compañía: Compañía x

Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-2

Versión: Primera versión.

Título del documento: Formato para la calificación de instalación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para inyectables.

2.37.3 En el programa de mantenimiento preventivo debe contemplarse la frecuencia de renovación de la resina

Observaciones: _____

COLUMNA ANIÓNICA

Cumple

No cumple

2.38 Colocación

2.38.1 El piso donde se encuentre la columna debe ser firme y nivelado

Observaciones: _____

2.38.2 El diámetro del drenaje debe ser lo suficientemente grande para conducir el caudal de agua de retrolavado de 15LPM

Observaciones: _____

2.38.3 El drenaje no debe estar a una distancia mayor a 3 metros del equipo

Observaciones: _____

2.38.4 El depósito de agua residual debe tener capacidad mayor a 180 litros

Observaciones: _____

2.38.5 Debe haber 2 contactos eléctricos de 127volts/1 Fase a una distancia no mayor de 1.5 metros

Observaciones: _____

2.38.6. El cuarto debe estar a una altura mínima de 60cm sobr la columna para permitir hacer maniobras

Observaciones: _____

2.38.7 Debe existir un espacio suficiente alrededor de la columna que permita hacer maniobras

Observaciones: _____

2.39 Instalación Hidráulica

2.39.1 La tubería de entrada a la columna debe ser de ¾ " de diámetro

Observaciones: _____

2.39.2 Debe contarse con válvula de paso tipo mariposa o bola y tuerca unión antes de la conexión de entrada a la columna

Observaciones: _____

2.39.3 Debe contarse con un manómetro antes de la conexión de entrada a la columna

Observaciones: _____

2.39.4 La tubería de salida a la columna debe ser de ¾ " de diámetro

Observaciones: _____

2.39.5 A la salida de la columna debe estar instalada tanto tuerca unión o válvula de paso

Observaciones: _____

2.39.6 A la salida de la columna debe encontrarse instalado un manómetro

Observaciones: _____

2.39.7 La tubería de descarga al drenaje debe ser de ¾ " de diámetro y longitud de no más de 3 metros

Observaciones: _____

2.40 Instalación Eléctrica

2.40.1 El suministro eléctrico debe ser de 127volts/1 Fase con una clavija de tres puntos, una de ellas para tierra física

Observaciones: _____

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.

- 95 -

Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-2
Versión: Primera versión.	
Título del documento: Formato para la calificación de instalación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para inyectables.	

2.41 Suministro de Agua

8.41.1 La presión de alimentación de agua debe ser de 25 lb/in²

Observaciones: _____

2.42. Debe contarse con información proporcionada por el proveedor

Observaciones: _____

2.43 Resina de Intercambio Iónico

2.43.1 El volumen del medio filtrante debe ser de aproximadamente 27 litros

Observaciones: _____

2.43.2 El volumen de la resina debe ser del 65 al 80% del volumen total de la columna

Observaciones: _____

2.43.3 En el programa de mantenimiento preventivo debe contemplarse la frecuencia de renovación de la resina

Observaciones: _____

CONDUCTÍMETRO EN LÍNEA

2.44 Colocación

2.44.1 El instrumento debe encontrarse instalado en un lugar firme, sujeto y protegido de la intemperie

Observaciones: _____

Cumple

No cumple

2.25 Instalación Eléctrica

2.45.1 El suministro eléctrico al transformador de corriente debe ser de 127volts

Observaciones: _____

2.46 Debe haber información proporcionada por el proveedor

FILTROS DEL SISTEMA DE AGUA

2.47 El portafiltro debe encontrarse instalado en un lugar protegido de la intemperie

Observaciones: _____

Cumple

No cumple

* F-01

* F-02

* F-03

* F-04

* F-05

* F-06

* F-07

Observaciones: _____

2.48 La tubería de alimentación y descarga debe ser de ½ ó ¾ "cuerda estándar

* F-01

* F-02

* F-03

* F-04

* F-05

* F-06

* F-07

Observaciones: _____

2.49 Debe existir un espacio suficiente alrededor del portafiltros que permita hacer maniobras

* F-01

* F-02

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.

- 96 -

Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-2
Versión: Primera versión.	
Título del documento: Formato para la calificación de instalación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para inyectables.	

- * F-03
- * F-04
- * F-05
- * F-06
- * F-07

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Observaciones: _____

2.50 La instalación debe ser tal que evite fugas

- * F-01
- * F-02
- * F-03
- * F-04
- * F-05
- * F-06
- * F-07

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Observaciones: _____

RED HIDRÁULICA DE DISTRIBUCIÓN DE AGUA PURIFICADA

Cumple No cumple

2.51.- Se debe contar con planos isométricos de la tubería

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Observaciones: _____

2.52 Los planos isométricos deben incluir:

- 2.52.1- Ruta de la tubería
- 2.52.2- Identificación numérica de las soldaduras
- 2.52.3.- Localización de los puntos de uso
- 2.52.4.- Localización de las pendientes
- 2.52.5.- Válvulas y conexiones

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Observaciones: _____

2.53.- El plano isométrico debe corresponder a lo instalado

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Observaciones: _____

2.54.- Se debe contar con certificado de calidad de tubería y válvulas de acero inoxidable

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Observaciones: _____

2.55-Toda la red de distribución debe estar construida con materiales en acero inoxidable

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Observaciones: _____

2.56.-La tubería debe encontrarse fija a la pared por medio de abrazaderas que se encuentran a una distancia una de otra de tal forma que se evitan columpiar o zonas difíciles de drenar

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Observaciones: _____

2.57.- La instalación de la tubería debe evitar la existencia de piernas muertas

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Observaciones: _____

2.58.- El tipo de soldadura debe ser tal que garantice el acabado sanitario interno

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Observaciones: _____

2.59 El pulido interno de la tubería debe ser sanitario

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Observaciones: _____

2.60 Se debe contar con manual de mantenimiento preventivo de los componentes (del proveedor)

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Observaciones: _____

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.

- 97 -

Compañía: Compañía x

Código del Documento: FORM-VA-SPFAL-2

Versión: Primera versión.

Título del documento: Formato para la calificación de instalación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.

2.61 Debe contarse con un certificado de pasivación

Observaciones: _____

ÓSMOSIS INVERSA

2.62 El equipo se encuentra instalado en una superficie firme.

Observaciones: _____

Cumple

No cumple

2.63 El sistema debe contar con manómetros tanto en la entrada como en la salida de las membranas

Observaciones: _____

2.64 Se debe contar con rotámetros que permitan monitorear los flujos de permeado, rechazo y recirculación

Observaciones: _____

2.65 Se debe contar con válvulas que permitan controlar los flujos de permeado, rechazo y recirculación.

Observaciones: _____

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.		- 98 -
Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-3	
	Versión: Primera versión.	
Título del documento: Formato para la calificación de operación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.		

“Formato para la calificación de operación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables”

Calificación de operación.

Los objetivos de estas etapas son determinar si los elementos del sistema funcionan adecuadamente y obtener información que ayude a diseñar, optimizar o que respalde a los procedimientos normalizados de operación, mantenimiento, sanitización y limpieza y a los programas de mantenimiento, sanitización y monitoreo. Así mismo se busca recopilar evidencia de que el sistema es capaz de producir agua de la calidad adecuada y que además lo puede hacer de una manera consistente. Se realiza de acuerdo al formato FORM-VA-SPFAI-3.

1. Calibración.

Se verifica que todos los instrumentos del sistema y los instrumentos empleados para realizar los análisis del agua se encuentren calibrados y ajustados. Todos los instrumentos deben de estar calibrados y ajustados antes de continuar con la calificación de operación.

	cumple	No cumple
1.1 El manómetro Mn-01 se encuentra calibrado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2 Se cuenta con un certificado de calibración del manómetro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3 El conductímetro en línea, se encuentra calibrado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.4 Se cuenta con un certificado de calibración del conductímetro en línea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.5 Los instrumentos empleados en las siguientes determinaciones se encuentran calibrados.		
pH (25°C)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cloruros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nitratos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sulfatos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amoniaco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metales pesados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.

- 99 -

Compañía: Compañía x

Código del Documento: FORM-VA-SPEAI-3

Versión: Primera versión.

Título del documento: Formato para la calificación de operación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.

Cobre Bióxido de carbono Calcio Sólidos totales Sustancias oxidables Turbiedad Conductividad Material particulado

1.6 Se cuenta con certificados de calibración de los instrumentos

empleados en las siguientes determinaciones:

pH (25°C) Cloruros Amoníaco Metales pesados Cobre Bióxido de carbono Calcio Sólidos totales Sustancias oxidables Turbiedad Conductividad Material particulado TOC (carbono oxidable total)

1.7 anexar una copia o el original de todos los certificados de calibración al archivo de validación.

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.		- 100 -
Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-3	
Versión: Primera versión.		
Título del documento: Formato para la calificación de operación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.		

2 Revisión del funcionamiento de los controles y de que los elementos del sistema operan según la información proporcionada por los fabricantes o proveedores.

Se verifica que todos los controles del sistema realicen la función que deben de realizar, ya sea de manera automática o manual. Se realizan ajustes en caso de requerirse.

	cumple	No cumple
2.1 CISTERNAS		
2.1.1. El nivel máximo de llenado debe ser cuando el flotador se encuentra de forma horizontal a su ubicación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.1.2 La capacidad de cada cisterna es: "A"=18,800 L.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observación: _____		
"B"= 19,200 L.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observación: _____		
2.2. UNIDAD DOSIFICADORA DE CLORO.		
2.2.1 Al girar el control de velocidad, en la dirección de las manecillas del reloj, el número de pulsos por unidad de tiempo se ve incrementado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2.2 Al girar el control de pulso (stroke) en dirección de las manecillas del reloj el volumen de solución disparado debe de ser mayor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2.3 El control de velocidad se encuentra ajustado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2.4 El control de pulso se encuentra ajustado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2.5 La concentración de cloro del agua presente en la columnas de arena antes de entrar a la de carbón es de al menos 3 ppm.		
2.3. BOMBAS		
2.3.1 Al accionar el interruptor de encendido y apagado cada una de las bombas debe responder a tales acciones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.3.2 El flujo de descarga debe corresponder a 310 LPM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observación: _____		
2.3.3 Las revoluciones por minuto de cada una de las bombas deben ser: B-01, 3450 RPM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observación: _____		

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.		- 101 -
Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-3	
	Versión: Primera versión.	
Título del documento: Formato para la calificación de operación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.		

B-02 3450 RPM

Observación: _____

B-03 3450RPM

Observación: _____

B-04 3450RPM

Observación: _____

B-05 1725/1425 RPM

Observación: _____

2.4. FILTRO MULTIMEDIA

2.4.1 Al accionar la válvula en las tres diferentes posiciones de uso debe cumplir con las acciones correspondientes.

Retrolavado

Enjuague

Servicio

2.4.2 Los tiempos en cada una de las acciones que realiza el filtro deben cumplir con:

Retrolavado 5-10 minutos

Observación: _____

Enjuague 1-2 minutos

Observación: _____

2.4.3. El flujo de servicio debe cumplir con 7-10LPM

2.4.4 El flujo de retrolavado debe cumplir con 18-22LPM

Observación: _____

2.4.5 El flujo de enjuague debe cumplir con 26-30LPM

Observación: _____

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.		- 102 -
Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPPAI-3	
Versión: Primera versión.		
Título del documento: Formato para la calificación de operación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para inyectables.		

2.4.6 El manómetro que antecede al equipo se encuentra en buenas condiciones, calibrado y ajustado.

Observaciones: _____

2.4.7 El porcentaje de materia suspendida removida debe de ser de al menos el 80% (MS: materia suspendida)

MS antes de la columna-MS después de la columna/ MS antes de la columna x100%

5. FILTRO CARBÓN

2.5.1 Al accionar la válvula en las tres diferentes posiciones de uso debe cumplir con las acciones correspondientes.

Retrolavado

Enjuague

Servicio

2.5.2 Los tiempos en cada una de las acciones que realiza el filtro deben cumplir con:

Retrolavado: 10 minutos

Observación: _____

Enjuague 4 minutos

Observación: _____

2.5.3. El flujo de servicio debe cumplir con 4-15LPM

Observación: _____

2.5.4 El flujo de retrolavado debe cumplir con 12-18LPM

Observación: _____

2.5.5 El flujo de enjuague debe cumplir con 22-32LPM

Observación: _____

2.5.6 El TOC (sustancias oxidables) debe de haberse eliminado al menos en un 50% (dejando 1 ppm) y no debe de existir cloro en el agua efluente. Usar una ecuación análoga a la de la columna multimedia.

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.		- 103 -
Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-3	
Versión: Primera versión.		
Título del documento: Formato para la calificación de operación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.		

2.6.-LÁMPARA DE LUZ ULTRAVIOLETA No. 1

2.6.1 El interruptor de control debe responder a la operación de encendido y apagado

2.6.2 La reducción de la biocarga debe de estar entre 1 y 3 logaritmos.

2.7.- EQUIPO DESMINERALIZAOR

2.7.1 Al accionar la válvula de control para la etapa de regeneración debe realizar las funciones programadas para cada una de las columnas.

Retrolavado

Succión

Enjuague lento

Enjuague rápido

Servicio

2.7.2 Columna Catiónica

2.7.2.1 El tiempo de retrolavado debe ser de 12 minutos aproximadamente.

Observaciones: _____

2.7.2.2 El flujo de retrolavado debe estar entre 12 y 18LPM

Observaciones: _____

2.7.2.3 El tiempo de succión debe ser de 17 minutos aproximadamente

Observaciones: _____

2.7.2.4 El volumen de succión debe ser de 25 a 29L/ciclo de regeneración

Observaciones: _____

2.7.2.5 El tiempo de enjuague lento debe ser aproximado a 40 minutos

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.		- 104 -
Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-3	
	Versión: Primera versión.	
Título del documento: Formato para la calificación de operación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para inyectables.		

Observaciones: _____

2.7.2.6 El flujo de enjuague lento debe ser de entre 5 y 6LPM

Observaciones: _____

2.7.2.7 El tiempo de enjuague rápido debe ser de aproximadamente 20 minutos

Observaciones: _____

2.7.2.8 El flujo de enjuague rápido debe estar entre 14 y 17LPM

Observaciones: _____

2.7.2.9 La cantidad removida de sodio debe de ser entre un 80 y un 90 % dejando una concentración de aproximadamente 9.3 ppm.

2.7.3 Columna Aniónica

2.7.3.1 El tiempo de retrolavado debe ser de 15 minutos aproximadamente.

Observaciones: _____

2.7.3.2 El flujo de retrolavado debe estar entre 14 y 18LPM

Observaciones: _____

2.7.3.3 El tiempo de succión debe ser de 20 minutos aproximadamente

Observaciones: _____

2.7.3.4 El volumen de succión debe ser de 21 a 23L/ciclo de regeneración

Observaciones: _____

2.7.3.5 El tiempo de enjuague lento debe ser aproximado a 40 minutos

Observaciones: _____

2.7.3.6 El flujo de enjuague lento debe ser de entre 5 y 6LPM

2.7.3.7 El tiempo de enjuague rápido debe ser de aproximadamente 40 minutos

Observaciones: _____

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.

- 105 -

Compañía: Compañía x

Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-3

Versión: Primera versión.

Título del documento: Formato para la calificación de operación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.

2.7.3.8 El flujo de enjuague rápido debe estar entre 13 y 17LPM

Observaciones: _____

2.7.3.9 El conductímetro en línea se encuentra ajustado y calibrado.

2.7.3.10 La cantidad removida de sílica debe de ser de aproximadamente un 80% dejando una concentración de entre 10 y 17.6 ppm

2.7.3.11 El agua que sale de las columnas deberá de tener una resistividad mayor a 10 Mohm/cm.

2.8.- LÁMPARA DE LUZ ULTRAVIOLETA No. 2

2.8.1 El interruptor de control debe responder a la operación de encendido y apagado.

2.8.2 La reducción de la biocarga debe de ser de entre 1 y 3 logaritmos.

 2.9. SISTEMA DE ÓSMOSIS

2.9.1 El interruptor de encendido debe activarse de acuerdo a su función

2.9.2.- Las presiones de trabajo son las especificadas

Entrada de columnas

Observaciones: _____

Salida de columnas

Observaciones: _____

2.9.3 Los flujos de producto y de rechazo deben ser de y respectivamente.

Observaciones: _____

2.9.4 El contenido iónico es reducido en mas de un 95%

2.9.5 la remoción del TOC, es de entre el 80 y el 90%

2.9.6 La carga microbiana es menor a 10 UFC/100 ml

2.9.7 La cantidad de endotoxinas es menor a 0.25 UE/ml.

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.		- 106 -
Compañía: Compañía x		Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-3
Versión: Primera versión.		
Título del documento: Formato para la calificación de operación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para inyectables.		

VII.3.3 Documentación del desempeño del sistema a corto plazo.

Se realiza un monitoreo de la calidad del agua, durante dos meses, en diferentes puntos del sistema, según el programa de monitoreo 1. Se documentan los resultados, se analizan y se sacan conclusiones en cuanto a si el sistema es capaz de producir agua de la calidad requerida. De considerarse necesario se realizan modificaciones sobre los PNOs, PNMs, procedimientos de limpieza y sanitización y sobre los programas de mantenimiento, sanitización y monitoreo.

	cumple	No cumple
3.1 Se cuenta con un programa de mantenimiento para las cisternas y tinacos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2 Se cuenta con un programa de limpieza y sanitización para cisternas y tinacos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.3 Se cuenta con los siguientes Procedimientos normalizados y programas para la unidad de clorinación.		
Procedimiento normalizado de operación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Procedimiento normalizado de mantenimiento.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Programa de mantenimiento.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Programa de recarga del contenedor de cloro.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.4 Se cuenta con programas de mantenimiento para las bombas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.5 Se cuenta con los siguientes procedimientos y programas para el filtro multimedia.		
Procedimiento normalizado de operación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Procedimiento normalizado de mantenimiento.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Procedimiento normalizado de limpieza.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Procedimiento normalizado de sanitización.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Programa de mantenimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Programa de limpieza.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Programa de sanitización.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.

- 107 -

Compañía: Compañía x

Código del Documento: FORM-VA-SPFAL-3

Versión: Primera versión.

Título del documento: Formato para la calificación de operación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para inyectables.

3.5 Se cuenta con los siguientes procedimientos y programas para la columna de carbón.

Procedimiento normalizado de operación.

Procedimiento normalizado de mantenimiento.

Procedimiento normalizado de limpieza.

Procedimiento normalizado de sanitización.

Programa de mantenimiento

Programa de limpieza.

Programa de sanitización.

3.6 Se cuenta con los siguientes procedimientos y programas para las columna catiónica y aniónica.

Procedimiento normalizado de operación.

Procedimiento normalizado de mantenimiento.

Procedimiento normalizado de limpieza.

Procedimiento normalizado de sanitización.

Programa de limpieza.

Programa de sanitización.

Programa de mantenimiento

Programa de regeneración.

3.7 Se cuenta con los siguientes procedimientos y programas para tanque de almacenamiento.

Procedimiento normalizado de mantenimiento.

Procedimiento normalizado de limpieza.

Procedimiento normalizado de sanitización.

Programa de mantenimiento

Programa de limpieza.

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.		- 108 -
Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-3	
Versión: Primera versión.		
Título del documento: Formato para la calificación de operación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para inyectables.		

Programa de sanitización.

3.8 Se cuenta con los siguientes procedimientos y programas para el equipo de ósmosis inversa

Procedimiento normalizado de operación.

Procedimiento normalizado de mantenimiento.

Procedimiento normalizado de limpieza.

Procedimiento normalizado de sanitización.

Programa de limpieza.

Programa de sanitización.

Programa de mantenimiento

Programa de cambio de membranas

3.9 Se cuenta con los siguientes procedimientos y programas para los filtros de cartucho.

Procedimiento normalizado de mantenimiento.

Procedimiento normalizado de limpieza.

Procedimiento normalizado de sanitización.

Programa de limpieza.

Programa de sanitización.

Programa de mantenimiento (cambio de filtros)

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.		- 109 -
Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-3	
Versión: Primera versión.		
Título del documento: Formato para la calificación de operación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.		

“Formato para la calificación de desempeño del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables”

VII.4 Calificación de desempeño.

En esta etapa se busca recopilar evidencia de que las variaciones de temporada que afectan a la calidad del agua de alimentación del sistema, no afectan de un modo negativo, el desempeño del sistema purificador de agua y que, aún en la época del año, en la que la calidad del agua de alimentación es de peor calidad (en relación con las otras épocas) el sistema es capaz de proveer agua de la calidad deseada. Con la información generada a lo largo de esta etapa del estudio se terminan de optimizar todos los procedimientos normalizados y programas relacionados con el sistema purificador de agua. Se realiza de acuerdo al formato FORM-VA-SPFAI-4.

VII.4.1 Documentación del desempeño del sistema a largo plazo.

- a) Esta etapa de la validación tiene una duración de un año.
- b) A lo largo de este año se tomarán muestras de agua a lo largo del sistema y se realizarán los análisis según se indica en el programa de monitoreo número 2, con la frecuencia que se especifica en el mismo.
- c) Los resultados serán registrados en tablas para su posterior análisis.

El parámetro útil para describir numéricamente el desempeño del equipo es la eficiencia del mismo. Se define a la eficiencia purificadora de un equipo como:

$$E = ((CCE-CCS)/CCE) \times 100\% \quad \text{o} \quad E = ((CAA-CAR)/CAA) \times 100\%$$

En donde:

- E = Eficiencia
- CCE = Cantidad de contaminante que entra al equipo
- CCS = Cantidad de contaminante que sale del equipo.
- CAP = Cantidad de agua permeada
- CAA = Cantidad de agua de alimentación
- CAR = Cantidad de agua de rechazo.

Se observará que la eficiencia de los equipos para purificar, variará de temporada a temporada si los procedimientos normalizados (PNOs, PNMs, PNLs, PNSs) y los programas relacionados con cada equipo son inadecuados.

d) Las frecuencias de retrolavado, enjuagues, limpieza, sanitización, regeneración de columnas de intercambio iónico, cambio de medios filtrantes, cambio de filtros, cambio de membranas y en general en cuanto a mantenimiento deberán de ser ajustados de forma tal que la eficiencia adecuada de los equipos se mantenga aún en la peor temporada del año, que se puede identificar analizando el agua de alimentación del sistema y decidiendo en qué época se observaban los niveles más altos de contaminantes.

e) Para validar al sistema se debe reunir evidencia de que el sistema es capaz de producir, consistentemente, agua de la calidad deseada, aún en la peor época del año, a pesar de cualquier baja en la eficiencia de cualquier equipo. Para esto se reúne la información concerniente al análisis del agua obtenida a partir del sistema (agua de permeado del equipo de ósmosis inversa, punto 14M), durante la peor época del año, se analizan los datos y se obtienen conclusiones.

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.

- 110 -

Compañía: Compañía x

Código del Documento: FORM-VA-SPPAI-3

Versión: Primera versión.

Título del documento: Formato para la calificación de operación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.

Tabla de resultados No 1

Anote los resultados de los análisis realizados sobre las muestras de agua que se tomaron siguiendo los programas de muestreo 1 o 2 y cuando corresponda llene la columna de eficiencia. El agua efluente de cada equipo debe de cumplir con todas las especificaciones.

Elemento cuyo funcionamiento se monitorea.	característica	Punto de muestreo	Resultados de los análisis	Eficiencia (%)	Cumple con especificaciones	
					SI	NO
Agua de alimentación del sistema	Carga microbiológica	Cisterna C-B				
	pH	Cisterna C-B				
	Conductividad	Cisterna C-B				
	Cloro libre	Cisterna C-B				
Unidad de clorinación. Columna de arena	Cloro libre	Punto 2M				
	Material particulado	Punto 1M Punto 2M				
Columna de carbón.	Sustancia oxidables.	Punto 2M				
		Punto 3M				
	Cloro libre	Punto 2M				
		Puntos 3M				
Carga microbiológica	Punto 2M					
	Punto 3M					
	Punto 2M					
Amoniac	Punto 3M					
	Punto 3M					
Filtro de 3 micrómetros.	Presencia de arena.	Punto 3M				
	Presencia de carbón activado	Punto 3M				
Lámpara de luz ultravioleta 1	Carga microbiológica	Punto 3M				
		Punto 4M				
Lámpara de luz ultravioleta 2	Carga microbiológica	Punto 8M				
		Punto 9M				
Columna catiónica	Sodio	Punto 4M				
		Punto 5M				
	Amonio	Punto 4M				
		Punto 5M				
	Calcio	Punto 4M				
		Punto 5M				
	Carga microbiológica	Punto 4M				
		Punto 5M				
Identidad de resina	Punto 4M					
	Punto 5M					
Equipo desmineralizador	Conductividad	Punto 6M				
	Metales pesados	Punto 6M				
	pH	Punto 6M				
Filtro de 1 micrómetro	Resinas catiónica y aniónica	Punto 6M Punto 7M				
Puntos de uso de la red de distribución	El agua cumple con todos los requerimientos del agua purificada USP.	Puntos VP7, VP8 y 8M.	Registrar en tabla de resultados número 2.			
Tanque de almacenamiento	Carga microbiológica	Punto 10M				
	Sustancias extraíbles	Punto 10M				
Filtro de 0.45 micrómetros.	Carga microbiológica	Punto 11M				
		Punto 12M				
Filtro de 0.22 micrómetros	Carga microbiológica	Punto 12M				
		Punto 13M				
Equipo de ósmosis inversa	El agua efluente cumple con todos los requerimientos del agua para inyectables USP. Se realizan todas la pruebas diariamente.	Puntos 13M y 14M	Registrar en tabla de resultados número 3.			

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.		- 111 -
Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-3	
Versión: Primera versión.		
Título del documento: Formato para la calificación de operación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para inyectables.		

Tabla de resultados No 2

Anote los resultados de los análisis realizados sobre las muestras de agua que se tomaron siguiendo los programas de muestreo 1 o 2 y cuando corresponda llene la columna de eficiencia. El agua efluente de los tres puntos debe de cumplir con todas las especificaciones.

Elemento cuyo funcionamiento se monitorea	característica	Punto de muestreo	Resultado del análisis	Cumple con especificaciones	
				Si	No
Puntos de uso de la red de distribución.	Turbiedad	Punto VP7			
		Punto VP8			
		Punto 8M			
	Conductividad	Punto VP7			
		Punto VP8			
		Punto 8M			
	Material particulado	Punto VP7			
		Punto VP8			
		Punto 8M			
	PH (25°C)	Punto VP7			
		Punto VP8			
		Punto 8M			
	Cloruros	Punto VP7			
		Punto VP8			
		Punto 8M			
	Nitratos	Punto VP7			
		Punto VP8			
		Punto 8M			
	Sulfatos	Punto VP7			
		Punto VP8			
		Punto 8M			
	Amoniaco	Punto VP7			
		Punto VP8			
		Punto 8M			
	Metales pesados	Punto VP7			
		Punto VP8			
		Punto 8M			
	Cobre	Punto VP7			
		Punto VP8			
		Punto 8M			
	Bióxido de carbono	Punto VP7			
		Punto VP8			
		Punto 8M			
	Calcio	Punto VP7			
		Punto VP8			
		Punto 8M			
	Sólidos totales	Punto VP7			
		Punto VP8			
		Punto 8M			
	Sustancias oxidables	Punto VP7			
		Punto VP8			
		Punto 8M			
	Carga microbológica	Punto VP7			
		Punto VP8			
		Punto 8M			

VI.4 Formatos para la calificación del sistema purificador de agua.		- 112 -
Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFAI-3	
Versión: Primera versión.		
Título del documento: Formato para la calificación de operación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.		

Tabla de resultados No 3

Anote los resultados de los análisis realizados sobre las muestras de agua que se tomaron siguiendo los programas de muestreo 1 o 2 y cuando corresponda llene la columna de eficiencia. El agua efluente debe de cumplir con todas las especificaciones.

Elemento cuyo funcionamiento se monitorea .	característica	Punto de muestreo	Resultados de los análisis	Eficiencia (%)	Cumple con especificaciones	
					SI	NO
Equipo de ósmosis inversa	Conductividad	Punto 13M				
		Punto 14M				
	Material particulado	Punto 13M				
		Punto 14M				
	PH (25°C)	Punto 13M				
		Punto 14M				
	Cloruros	Punto 13M				
		Punto 14M				
	Nitratos	Punto 13M				
		Punto 14M				
	Sulfatos	Punto 13M				
		Punto 14M				
	Amoniaco	Punto 13M				
		Punto 14M				
	Metales pesados	Punto 13M				
		Punto 14M				
	Cobre	Punto 13M				
		Punto 14M				
	Bióxido de carbono	Punto 13M				
		Punto 14M				
	Calcio	Punto 13M				
		Punto 14M				
	Sólidos totales	Punto 13M				
		Punto 14M				
	Sustancias oxidables	Punto 13M				
		Punto 14M				
	Carga microbiológica	Punto 13M				
		Punto 14M				
Endotoxinas	Punto 13M					
	Punto 14M					
Apirogenicidad	Punto 13M					
	Punto 14M					
Esterilidad	Punto 13M					
	Punto 14M					

VI.5 RESULTADOS.

Los resultados obtenidos a partir de la calificación del sistema purificador de agua que utilicé como modelo no pueden ser empleados por razones de confidencialidad por lo que a continuación describiré una serie de hallazgos ficticios a partir de los cuales concluiré en la sección posterior.

Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFA-REPI
	Versión: Primera versión.
Título del documento: Reporte de calificación de diseño del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para inyectables.	

OBJETO: Reporte de calificación de instalación del sistema de agua para la fabricación de inyectables.

HALLAZGOS:

Después de ejecutar el formato de calificación de diseño se detectaron los siguientes problemas:

- a) No existe documentación alguna que respalde al diseño del sistema o que al menos describa su funcionamiento.
- b) No se cuenta con un plano del diseño del sistema.
- c) No es válido emplear un equipo de ósmosis inversa de un solo paso para la obtención de agua para inyectables.
- d) No se cuenta con una unidad dosificadora de cloro en la cisterna B.
- e) El uso de los dos filtros que se encuentran antes de la unidad de ósmosis inversa es inadecuado.
- f) Existe una gran cantidad de piernas muertas.
- g) Hay una carencia de instrumentos necesarios para mantener al sistema bajo control, como manómetros y rotámetros (medidores de flujo).

Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFA-REPII
	Versión: Primera versión.
Título del documento: Reporte de calificación de instalación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.	

RESUMEN Reporte de calificación de instalación del sistema de agua para fabricación de inyectables.

DESCRIPCION:

- a) Es apreciable la falta de documentos relacionados con el equipo que conforma al sistema y con el sistema en si. Ejemplo de esto es la falta de información técnica y manuales proporcionados por el proveedor, planos, bitácoras y PNOs de mantenimiento y sanitización.
- b) Es también bastante notoria la falta de mantenimiento, esto puede verse por ejemplo en el exterior de las tuberías que en algunas zonas se encuentran recubiertas por sarro o en las superficies de las cisternas en donde el recubrimiento epóxico, se está cayendo y la superficie está recubierta por biocapa.
- c) Hay una falta de placas en elementos de la instalación eléctrica de apoyo que claramente indiquen algunas características de dicho elemento. Por ejemplo faltan placas (o placas claramente legibles) sobre los motores de algunas bombas, o cajas de fusibles.

Compañía: Compañía x	Código del Documento: FORM-VA-SPFA-REPIII
	Versión: Primera versión.
Título del documento: Reporte de calificación de Operación del sistema purificador de agua, empleado para la obtención de agua para Inyectables.	

RESUMEN Reporte de calificación de operación del sistema de agua para fabricación de inyectables.

DESCRIPCION:

Según los resultados obtenidos no se presentan problemas con las bombas, estas están funcionando adecuadamente.

a) Hay una falta de ajuste de los controles de las válvulas del filtro de arena, de la columna de carbón, de la columna catiónica y de la aniónica. Esto se ve reflejado en el hecho de que los periodos de tiempo que dichos equipos tardan en realizar cada una de sus funciones no coinciden con los periodos en los que deberían de realizarse, según la información proporcionada por el proveedor.

b) También se observó que los flujos de enjuague y retrolavado no son los que deberían de ser, según la información del proveedor. Esto podría deberse a problemas con las válvulas, bombas o con los calibres de las tuberías, los cuales, según vimos en la calificación de la instalación, no eran los adecuados.

c) Otro hecho importante que debe de mencionarse es que el volumen de regenerante que succiona la columna aniónica, es muy pequeño, lo cual debe de afectar de una manera muy importante su eficiencia.

Todos estos factores tienen impacto sobre la calidad del agua de alimentación del equipo de ósmosis inversa, afectan su eficiencia y en un momento dado pueden atentar contra la funcionalidad del equipo.

VI.6 CONCLUSIONES.

Antes de emitir mis conclusiones en torno a los resultados descritos en la sección anterior, me gustaría proponer soluciones para resolver los problemas ficticios.

Para resolver los problemas detectados durante la calificación de diseño es sugerible:

- a) Redactar un documento en donde se describa de manera detallada al sistema y su funcionamiento después de realizar las modificaciones pertinentes.
- b) Colocar una segunda unidad de ósmosis inversa después de la que ya está presente.
- c) Instalar una unidad dosificadora de cloro en la cisterna B.
- d) Retirar los filtros que se encuentran antes de la unidad de ósmosis inversa e instalar una unidad dosificadora de ozono antes del primer tubo de luz ultravioleta.
- e) Remodelar la tubería para eliminar las piernas muertas-
- f) Instalar manómetros y rotámetros antes y después de cada columna.

Para resolver los problemas detectados durante la calificación de instalación se propone:

- a) Ponerse en contacto con los proveedores de los equipos para adquirir los manuales de los equipos y en general toda la información que le sea posible proporcionar con respecto a estos.
- b) Después de remodelar al sistema generar un plano isométrico.
- c) Proporcionar bitácoras específicas para cada equipo a los operadores e instruirlos en la forma en la que se deben de emplear.

- d) Desarrollar PNOs de mantenimiento en base a la información contenida en los manuales y recomendaciones de personal especializado.
- e) Desarrollar PNOs de sanitización en base a los estudios de validación.
- f) Desarrollar y ejecutar programas de mantenimiento.
- g) Colocar placas distintivas sobre los elementos del sistema para facilitar su identificación.

Para solucionar los problemas detectados durante la calificación de operación del sistema, se sugiera considerar las siguientes propuestas:

- a) Ajustar los cronómetros que controlan a las válvulas de la columna de arena, de la columna de carbón, de la columna catiónica y de la aniónica a la brevedad posible.
- b) Buscar cual es la razón por la cual los flujos de enjuague y retrolavado no son los adecuados. Probablemente la raíz del problema sea producto de un diseño inadecuado o la falta de mantenimiento al equipo.

Es importante aclarar que desde el momento en que se detectó que el diseño era inadecuado se debió de suspender el estudio de validación, ya que no tiene sentido verificar la correcta instalación o el correcto funcionamiento de un sistema cuyo diseño no le permitiría nunca ser validado.

Conclusiones en torno a los resultados presentados.

La obvia conclusión a la que podríamos llegar considerando los resultados presentados, sería que el sistema purificador de agua empleado en la obtención de agua de la compañía x presenta deficiencias de diseño, instalación y operación tales que hacen imposible el validarlo a menos de que se tomen acciones correctivas.

Conclusión.

Es difícil concluir en torno a los objetivos planteados al inicio del presente trabajo, dado que el poder calificar a esta guía como útil en el diseño, validación y solución de problemas relacionados con los sistemas purificadores de agua, en última instancia depende del lector de la misma. En lo personal puedo decir que durante el corto tiempo que he trabajado con sistemas purificadores de agua, la información contenida en esta guía me ha sido de mucha utilidad. En cuanto a los objetivos específicos puedo decir que todos los aspectos mencionados en los mismos fueron cubiertos en esta guía, tocándose todos los temas de modo tal que se hablara de ellos de manera tan detallada como fuese posible, pero evitando que la guía dejara de ser práctica. Finalmente me gustaría hacer algunos comentarios, los cuales no son mas que conclusiones personales hechas a partir de los conocimientos adquiridos al desarrollar esta guía.

Comentarios finales.

- a) Los estudios de validación, son herramientas de gran valor dentro del contexto del aseguramiento de la calidad de los productos farmacéuticos y la práctica de este tipo de

estudios es imprescindible, no solo por ser un requisito legal, sino por que al llevarlos a cabo, las organizaciones farmacéuticas se estarán asegurando de proporcionarle a sus clientes, de una manera consistente, productos de calidad haciendo con esto que dichas organizaciones sean mas competitivas y sólidas.

b) La realización de los estudios de validación se torna crítica cuando los productos en cuestión son inyectables.

d) Es difícil o inclusive imposible validar a un sistema purificador de agua cuando no se cuenta con el apoyo de la alta gerencia de la planta y en general del personal involucrado con la operación y mantenimiento del sistema. Con el fin de evitar que se den situaciones de este tipo es siempre recomendable estimular el interés de las personas que pertenecen a las organizaciones farmacéuticas por las actividades relacionadas con el aseguramiento de la calidad de los productos farmacéuticos, como lo es la validación, esperando lograr al mismo tiempo que dichos individuos se hagan concientes de la importancia de la adecuada realización de dichas actividades.

e) Un error típico al diseñar un sistema purificador de agua farmacéutico es tratar de lograr que los gastos iniciales que implica el instalarlo tiendan a ser pequeños, sin considerar todos los beneficios que podría conllevar el hacer una inversión inicial mas fuerte, entre los cuales podemos mencionar evitar hacer remodelaciones, un sistema que requiera de menos mantenimiento, que tienda a mantenerse bajo control fácilmente y que por lo tanto sea mas fácilmente validable, etc.

VI.7 Bibliografía.

Kenneth E. Avis, Herbert A. Lieberman & Leon Lachman; "Pharmaceutical medications, 2nd edition; Marcel Dekker inc; Volume 3; pgs. 20-23.

Kenneth E. Avis, Herbert A. Lieberman & Leon Lachman; "Pharmaceutical medications, 2nd edition; Marcel Dekker inc; Volume 2; pgs. 106-110, 302-312.

Kenneth E. Avis, Herbert A. Lieberman & Leon Lachman; "Pharmaceutical medications, 2nd edition; Marcel Dekker inc; Volume 1; pgs. 342-347.

Frederick J. Carleton & James P. Agalloco; Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes; Marcel Dekker inc; Capítulos 1-3, 9.

FDA Current Good Manufacturing Practice regulations, Federal Register, Vol.43, No. 190 - Sept. 29, 1978.

FDA LETTER TO THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY Re: Validation and Control of Deionized Water Systems, - Daniel L. Michels, Bureau of Drugs, Aug. 1981.

Parenteral Drug Association, Design Concepts for the Validation of a Water for Injection System, Technical Report No. 4, 1983.

GUIDE TO INSPECTIONS OF HIGH PURITY WATER SYSTEMS, reference material for investigators and other FDA personnel.

Paul R. Whitby Consumer Safety Officer ; The Quality System Regulation and Process Validation May 10-11, May 30-31, 2001; FDA/ORA/LOS-DO.

Monitoring and Validation of High Purity Water Systems with the LAL test for pyrogens, T.J. Novitsky, Pharmaceutical Engineering, March-April, 1984.

NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

GUIDELINE ON GENERAL PRINCIPLES OF PROCESS VALIDATION; MAY, 1987 Prepared by: Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, and Center for Devices and Radiological Health Food and Drug Administration Maintained by: Division of Manufacturing and Product Quality (HFD-320)Office of Compliance Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration5600 Fishers Lane Rockville, Maryland 20857Reprinted February, 1993byThe Division of Field Investigations, Office of Regional Operations, Office of Regulatory Affairs; U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/cder/pv.htm>