



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"

IMPLEMENTACIÓN DE UNA GUÍA PARA LA VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE AGUA  
PURIFICADA PARA USO FARMACÉUTICO

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO  
PRESENTA:  
VICENTE REYES ITURBIDE

DIRECTOR: QFB. ANTONIO HERNÁNDEZ CARDOSO

ASESOR: QFB. JOSE OSCAR GONZALEZ MORENO



MÉXICO, D.F.

2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.

## Agradecimientos

Doy gracias a Dios, me permitiste comprender lo difícil que es encontrar la verdad, hasta que por un momento me sentí solo en el camino, fue así como me di cuenta que tenía que confiar en mí, de los fracasos siempre salí, nunca me di por vencido, conserve la fe; que creí haber perdido; es por eso que este logro me sabe a gloria y quiero compartirlo por que solo no podría. Muchas gracias.

A mis padres:  
Maura Iturbide S.  
Porfirio Reyes G.

Les doy las gracias y les dedico este trabajo, les agradezco porque siempre creyeron en mí y eso fue suficiente para conseguirlo.

A mis hermanos:

Carolina  
Magdalena  
Yolanda  
Socorro  
Carlos  
Emiliano  
Jorge  
Esteban

Les agradezco su comprensión, cuando más los necesitaba, siempre me brindaron su apoyo incondicionalmente. ¡Va por ustedes!

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A mis sobrinos: El amor de los niños; siempre estuvo de mi lado, gracias por creer en mí.

A mis abuelos: Desde el cielo me acompañan donde quiera que estén los llevo en el alma.

A mis amigos:

Marcela  
Verónica  
Yliana  
Sandra  
Wendolin  
Juan Carlos  
Mario  
Luis Manuel  
Oscar  
Víctor  
Sergio  
Ismael  
Hector  
Daniel

Gracias por compartir este momento, porque es una lista muy grande y no alcanzo a llenar; gracias por que un amigo nunca lo pierdes; cuando necesité que me escucharán siempre estuvieron, les agradezco mucho su atención.

Agradezco a laboratorios Ivax Pharmaceuticals México S.A de C.V, todas las facilidades, el apoyo brindado; porque de cualquier forma los dos salimos beneficiados y nadie tiene que perder; cuando tenemos los mismos objetivos.

A mis compañeros de trabajo: Su ayuda y su comprensión me dieron mucha confianza para llegar hasta aquí.

Ni todas las hojas del mundo alcanzan, para describir mis sentimientos.

Gracias a todos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## TABLA DE CONTENIDO

	Pag.
I. Marco teórico	1
1.1.-Aplicaciones del agua en la industria farmacéutica	1
1.2.-Contaminantes del agua	2
1.3.-Sistema de tratamiento	2
1.4.-Sistema de pretratamiento	3
1.4.1.-Adsorción por carbón activado	3
1.4.2.-Purificación por intercambio iónico	5
1.4.3.-Sistema de osmosis inversa	6
1.4.5.-Otros métodos de purificación	7
1.4.6.-Generalidades de validación	8
1.5.0.-Calificación de Instalación (IQ)	8
1.5.1.-Circuito de distribución	9
1.5.2.-Planos	9
1.5.3.-Materiales	9
1.5.4.-Piernas muertas	9
1.5.5.-Soldaduras	9
1.5.6.-Soportes	9
1.5.7.-Pendientes	10
1.5.8.-Prueba hidrostática	10
1.5.9.-Limpieza y pasivación	10
1.5.10.-Flujo turbulento	10
1.5.11.-Tanque de almacenamiento	10
1.5.12.-Equipos	10
1.5.13.-Calibración de Instrumentos	11
1.6.-Calificación de Operación (OQ)	11
1.6.1.-Procedimientos de Operación	11
1.6.2.-Calificación de personal	11
1.6.3.-Programa de mantenimiento preventivo	11
1.6.4.-Procedimiento de limpieza y pasivación	11
1.6.5.-Programa de monitoreo	12
1.7.0.-Calificación de Desempeño (PQ)	12
1.7.1.-Fase I de Validación	12
1.7.2.-Fase II de Validación	12
1.7.3.-Fase III de Validación de Cambios	12
1.7.4.-Tabla de la calidad de agua para uso farmacéutico	13
1.7.5.-Control de Cambios	14
II. Introducción	14

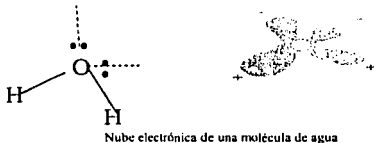
## TABLA DE CONTENIDO

	Pag.
III. Fundamentación del tema	15
IV. Planteamiento del problema	17
V. Objetivos	18
VI. Hipótesis	19
VII. Material	20
VIII. Diagrama de flujo	22
IX. Metodología	23
X. Componentes de la guía	25
XI. Resultados	
10.1.-Protocolo para la Calificación de Instalación (IQ) del Sistema de Agua purificada por Desmineralización	27
10.2.-Protocolo para la Calificación de Operación (OQ) del Sistema de Agua purificada por Desmineralización	54
10.3.-Protocolo para la calificación del desempeño (PQ) del Sistema de Agua purificada por Desmineralización	70
10.4.- Protocolo para la Calificación de Instalación (IQ) del Sistema de Agua purificada por Osmosis Inversa	78
10.5.-Protocolo Para la Calificación de Operación (OQ) del Sistema de Agua purificada por Osmosis Inversa	90
10.6.-Protocolo para la Calificación del Desempeño (PQ) del Sistema de Agua purificada por Osmosis Inversa	97
XII. Discusión de resultados	105
XIII. Conclusiones	106
XIV. Recomendaciones	107
XV. Anexos	108
XVI. Bibliografía	118

## I.-MARCO TEORICO

El agua constituye uno de los principales insumos comúnmente utilizados en la fabricación de productos farmacéuticos. No solo se incluye, como un ingrediente más en muchas formulaciones, si no que es usado como agente de limpieza y enjuague estando en contacto con una gran variedad de productos y equipos farmacéuticos; se utiliza en prácticamente todas las operaciones de esta industria; de tal manera que el objeto de cualquier sistema de purificación de agua para uso farmacéutico es remover los diferentes compuestos y / o contaminantes presentes.

La producción de agua purificada y agua para la fabricación de inyectables, cumpliendo las especificaciones internacionales, es reconocido como un proceso crítico



### 1.1.-Aplicaciones del agua en la industria farmacéutica<sup>(1 y 2)</sup>

Como aditivo para preparados farmacéuticos.

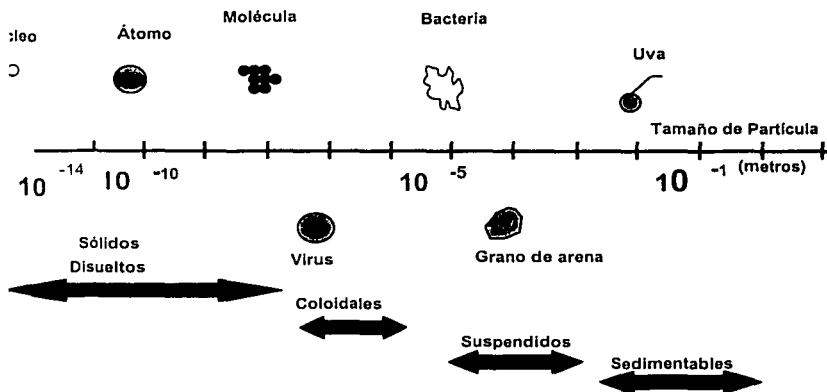
- ↓ Productos Orales
- ↓ Productos sólidos (tabletas y cápsulas)
- ↓ Semisólidos de aplicación tópica
- ↓ Líquidos oftálmicos
- ↓ Líquidos orales
- ↓ Líquidos parenterales (sueros y vacunas)
- ↓ Productos inyectables
- ↓ Agua estéril para inhalación (spray)
- ↓ Productos oftálmicos (Solución de irrigación oftálmica)
- ↓ En operaciones de limpieza.
- ↓ Lavado de equipo e implementos de Fabricación
- ↓ Lavado de Envases Primarios

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

### 1.2.- Contaminantes del agua<sup>(3 y 4)</sup>

Contaminantes presentes en el agua		
Iones inorgánicos gases	Cationes Na <sup>+</sup> , H <sup>+</sup> , Fe <sup>+2</sup> Ca <sup>+2</sup> , Pb <sup>+2</sup>	Aniones Cl <sup>-</sup> , OCl <sup>-</sup> , SO <sub>4</sub> <sup>-2</sup> HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , CO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Orgánicos  H-C-C-OH  H H	Natural  Ac. Humico Ac. Tanico Polen, escamas, suciedad; de procedencia natural de vegetales y animales	Hechos por el hombre  Pesticidas, solventes Herbicidas, detergentes
Partículas Coloides 	Material insoluble en el agua Pequeños sólidos deformables con carga negativa	
Microorganismos	Pseudomonas, Giardia; agentes virales, fungi, bacterias gram - (prógenos ó endotoxinas)	

## TIPOS DE IMPUREZAS CONTENIDAS EN EL AGUA



### 1.3.-Sistema de tratamiento<sup>(5, 6 y 7)</sup>

El agua potable disponible es abastecida usualmente por la red municipal proveniente de una superficie o grupos de superficies como: lagos, pozos, ríos, etc. El tipo de tratamiento al cual está sujeto depende de la localidad y tipo de contaminantes de la fuente de abastecimiento, algunos de ellos son:

En muchos municipios adicionan cloro como una medida de control microbiológico el nivel de cloro libre puede disminuir durante la distribución a través de la tubería.

El análisis de agua de abastecimiento es esencial para el diseño del sistema de tratamiento. La selección del método de purificación depende de la calidad del agua, requisitos, facilidades de espacio, y costos de operación y mantenimiento.

Un sistema de tratamiento se divide en dos secciones principales: Pretratamiento y purificación. El pretratamiento consiste en un lecho profundo de filtración, adsorción por carbón activado y un suavizador. La purificación consiste en un sistema de intercambio iónico, osmosis inversa, destilación o la combinación de estas.

#### 1.4.0-Pretratamiento

El pretratamiento de agua es una medida para proveer agua de calidad para su posterior desionización, eliminando sólidos suspendidos, sólidos finos que dan turbiedad y color, materiales coloidales, cloro y contaminantes orgánicos, principalmente por filtración en arena y adsorción por carbón activado.



El primer paso en pretratamiento es la filtración por un tipo de filtro usualmente de profundidad, entre los que se encuentran de arena, antracita, cuarzo y los filtros multimedia. Este tipo de filtro remueve al 98% de todos los sólidos suspendidos; no disminuye los sólidos totales disueltos o bacterias, debido a que el tamaño de poro es muy grande. Los filtros multimedia son similares a los de arena pero proveen una distribución más homogénea de los sólidos particulados a través del lecho.

#### 1.4.1.-Adsorción con carbón activado

El filtro de carbón activado tiene dos funciones primarias: remover los desinfectantes residuales que están presentes en el agua de abastecimiento y remover los constituyentes orgánicos.

El carbón activado granular sirve como protección a las resinas de intercambio iónico ya que adsorbe al cloro residual que oxida a las resinas de intercambio, disminuyendo gradualmente su capacidad. El cloro libre en las membranas ataca a la osmosis inversa. El carbón activado tiene una capacidad de decoloración infinita y no requiere procesos regenerativos solo abarca el proceso de retrolavado.

El carbón activado remueve el cloro residual y la resina remueve los orgánicos. La mezcla también puede ser regenerada con hidróxido de sodio y ácido clorhídrico, dando una sanitización periódica del lecho.

#### 1.4.2.- Purificación por Intercambio Iónico

El intercambio iónico remueve los iones indeseables de agua cruda como: iones calcio, cloruro, y magnesio, transfiriéndolos a un material sólido, llamado intercambiador iónico ( Ver figura 1) el cuál los acepta cediendo un número equivalente de iones de una especie deseable que se encuentra almacenada en el esqueleto del intercambiador de iones. El intercambiador iónico tiene una capacidad limitada para almacenar iones en su esqueleto, dando como consecuencia la saturación con iones indeseables; los cuales son: sólidos totales, trazas de impurezas como bario y magnesio o contienen altas concentraciones de orgánicos, coloides o silicatos.

Lavan con una solución fuertemente regenerante que contiene la especie deseada de iones, los que sustituyen a los iones indeseables acumulados, dejando el material de intercambio en condición útil. Esta operación es un proceso químico cíclico; que incluye un ordinario retrolavado, regeneración, enjuague y servicio.

#### Desmineralización o Deionización:

- Capaz de retirar los contaminantes tales como Sales y iones disueltos.

- Problemas de desempeño:

- No es efectivo para retención de partículas, pirógenos y bacterias.

- Puede generarse contaminación en los lechos de resinas (especialmente las aniónicas)

- Acciones preventivas:

- Regenerar las resinas en el período adecuado.

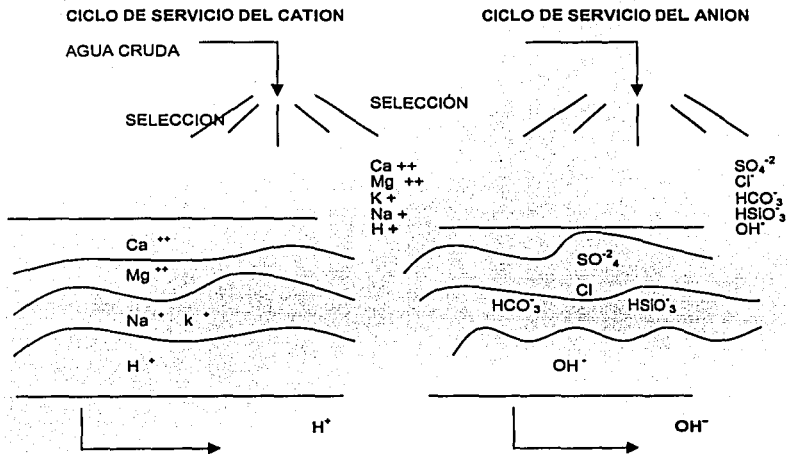


FIGURA 1 Columna cationica y aniónica. Los intercambiadores con sitios cargados negativamente son intercambiadores de cationes, puesto que retienen iones cargados positivamente. Los intercambiadores de aniones tiene sitios positivamente cargados y, en consecuencia, toman los iones negativos. Los productos son  $H^+$  y  $OH^-$ . Iones son producidos y combinados en el agua.<sup>(8)</sup>

## ESQUEMA DE LA CORRIENTE Y CONTRACORRIENTE DE LA REGENERACION

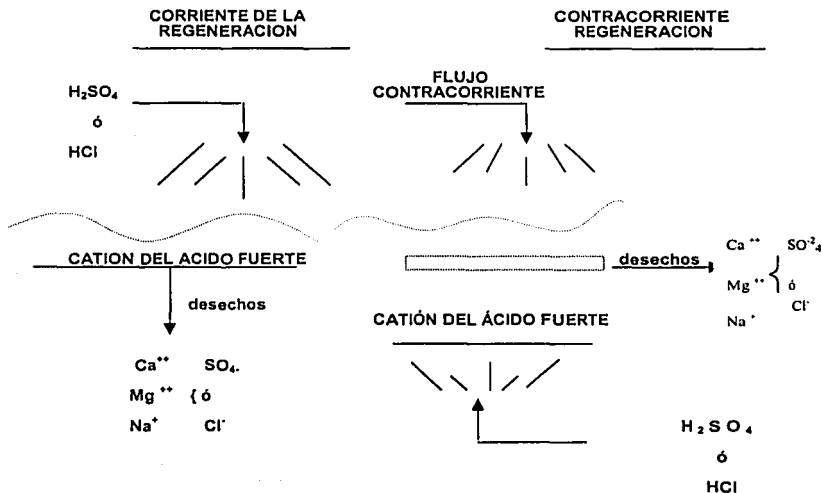


FIGURA 2 Muestra que la resina catiónica regenerada con  $HCl$  o  $H_2SO_4$  nos da iones  $Na^+$  por  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$  y iones  $Na^+$ . (6)

### 1.4.3.-Sistemas de Osmosis Inversa (9)

Otro método para obtener agua purificada de buena calidad es el de ósmosis inversa. La ósmosis inversa utiliza membranas de fibra hueca semipermeable o enrolladas en espiral para separar sólidos disueltos, materias orgánicas, pirógenos, material coloidal y bacterias del agua. El agua potable bajo presión entre 40 y 400 libras, es obligada a pasar a través de la membrana obteniéndose agua purificada con retención de las impurezas que fluyen como desecho. La ósmosis inversa es capaz de remover entre el 90-98 % del total de sólidos disueltos, el 99 % de la materia orgánica incluyendo pirógenos, el 99 % de todas las bacterias

#### •Osmosis Inversa (OR):

•Capaz de retirar todos los contaminantes: Sales, iones, coloides, partículas, bacterias, pirógenos, pero no los puede retirar en su totalidad.

#### •Problemas de desempeño:

- La regeneración es limitada y debe hacerse frecuentemente.
- El consumo de agua (pérdida) es alto en comparación con otros métodos.

#### •Acciones Preventivas:

- Definir con exactitud periodos de regeneración y agentes a utilizar.

#### 1.4.5.-Otros Métodos de Purificación

##### Destilación:

•Capaz de retirar todos los contaminantes: Sales, iones, coloides, partículas, bacterias y pirógenos. La efectividad del proceso, depende de la "carga inicial"

##### •Problemas de Desempeño:

•Algunos contaminantes pueden ser arrastrados en el condensado y formar heteroátomos (Ej. Truhalomentano, Cloroformo.

•Consumo mucha energía

•Acciones Preventivas:•Requiere de mantenimiento cuidadoso.

##### Ultrafiltración:

•Retiene con efectividad la mayoría de partículas, pirógenos, microorganismos y coloides, produciendo alta calidad de agua

##### •Problemas de desempeño:

•No tiene capacidad para retener sales inorgánicas disueltas.

##### •Acciones preventivas:

Hacer la regeneración en el periodo indicado. Estar pendiente al cambio del filtro, tan pronto reduzca su efectividad

##### Microfiltración:

•Dependiendo del tamaño del poro, es capaz de retener partículas y microorganismos mayores al tamaño del poro.

##### •Problemas de Desempeño:

•No es capaz de retener las sales inorgánicas disueltas, pirógenos y todos los coloides

•No es regenerable, sólo reemplazable.

##### •Acciones preventivas:

•Definir el plazo de reemplazo del filtro, revisar el tamaño del poro.

#### 1.4.6.-Generalidades de Validación <sup>(10 y 11)</sup>

<b>Validación</b>	Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.
<b>Validación prospectiva</b>	Evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado, que demuestre que las operaciones se encuentran bajo control.
<b>Validación retrospectiva</b>	Evidencia documentada basada en los datos de producción, análisis y control de calidad de un producto ya en distribución y que está siendo fabricado con efectividad.
<b>Validación concurrente</b>	Es un tipo de validación prospectiva que se aplica exclusivamente a productos y procesos que se realizan esporádicamente, los que puede decirse que están bajo control con el análisis de muestras respectivas de distintas etapas del producto cada vez que se fabrique un lote
<b>Revalidación</b>	Es la repetición del proceso de validación o de una porción específica de este, es decir, la revalidación no va a implicar que se deba hacer todo el trabajo de validación, ya que este depende de la magnitud de los cambios en el proceso.
<b>Plan maestro de validación</b>	Documento, en el cual se pretende definir y enumerar los sistemas críticos que serán validados y el planteamiento adecuado para la validación de este.
<b>Sistemas críticos</b>	Son aquellos que tienen un impacto directo en los procesos y/o productos
<b>Calificación</b>	Evaluación de las características de los elementos del proceso.
<b>Calificación de instalación (IQ)</b>	Son aquellas pruebas que nos permiten establecer que el equipo de proceso y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidos.
<b>Calificación de operación (OQ)</b>	Establece un alto grado de confianza de que las partes individuales de un sistema o equipo, funcionan dentro de los límites y tolerancias especificados, y que los procedimientos de operación, cédulas de mantenimiento y otros documentos similares se han establecido.
<b>Calificación de desempeño</b>	Son aquellas pruebas que nos proporcionan la confianza de que el proceso es efectivo y reproducible.
<b>Calibración</b>	Conjunto de operaciones que determinan bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.

### 1.5. -Calificación de Instalación (IQ) <sup>(12)</sup>

IQ tiene la finalidad de establecer la confianza de que los: Equipos, sistemas, construcciones, facilidades, están apropiadamente instalados y asegurar que la relación de la construcción con el diseño es adecuada para los fines y conforme a normas.

La calificación de instalación (IQ) es completada con la asistencia de una lista de verificación (check list); la elaboración de la lista de chequeo y la relación con los Procedimientos estándar de Operación, sirven como rutina para seguir la inspección y hacer referencia con las regulaciones suplementarias.

#### PASOS ESENCIALES PARA LA CALIFICACIÓN DE INSTALACION (IQ) <sup>(13,14,15)</sup>

- La planta debe estar conforme a las especificaciones de diseño.
- Documentación técnica completa, especialmente la verificación de los certificados de trabajo y documentos para el soporte, operación e instrucciones de mantenimiento y lista de partes disponibles.
- Las conexiones de la planta, la utilidad individual del sistema de suministro, ejecución de la instalación especialmente concernientes a las posiciones adecuadas, dirección de flujo.
- Etiquetas de identificación de los componentes.
- Disposición de los diagramas de instrumentación en el estado de construcción
- Inspección de control, incluye la instrumentación, la verificación de la planta debe estar conforme a la lista de instrumentos y especificaciones.
- Lista de refacciones.
- Partes importantes.

El sistema de agua se dividió en subsistemas para establecer y definir claramente al sistema total incluyendo diseño de equipo, diagramas, datos técnicos de operación de cada uno de los subsistemas indicando claramente instrumentos y equipos que lo conforman los cuales son:

- Cisterna de almacenamiento
- Filtro de carbón activado
- Sistema I (columna de intercambio iónico)
- Tanque de distribución.
- Red de distribución
- Sistema de Osmosis Inversa

#### 1.5.1 Circuito de Distribución

Se debe tener el plano isométrico del circuito de distribución y los requerimientos especificados en el diseño tales como:

### 1.5.2 Planos

- Se debe tener el plano isométrico de la tubería aprobado por los departamentos involucrados (nombre, fecha y firma)
- Se debe tener el plano isométrico del sistema de pretratamiento aprobado por los departamentos involucrados (nombre, fecha y firma)
- Se debe tener el diagrama de tubería e instrumentación aprobado por los departamentos involucrados (nombre, fecha y firma)
- Se deben tener los planos "as build" ( planos de construcción con equipo integrado) del sistema de agua autorizados por los departamentos involucrados (nombre, fecha y firma)

### 1.5.3 Materiales

- Todos los materiales deberán estar protegidos con tapones en los extremos y envueltos en plástico para protección.
- Todos los materiales para los sistemas de agua purificada deberán ser de acero inoxidable 316 L con acabado electropulido mínimo de 180 gritl
- Todas las válvulas del sistema deberán ser de tipo sanitario de diafragma y acero inoxidable 316L
- Todas las conexiones de instrumentación del sistema deben ser de tipo sanitario tipo clamp.
- Todos los materiales deberán incluir certificados de calidad que indiquen el número de colada y/ o número de lote, y estos datos deberán de estar grabados permanentemente en el material.

### 1.5.4 Piernas muertas

- El sistema no deberá tener tramos de tubería que impida el flujo del fluido de no más de 6 diámetros de longitud de tubería ya que esto propicia el estancamiento del mismo.

### 1.5.5 Soldaduras

- Se deberá contar con el plano isométrico aprobado por los departamentos involucrados que indique la localización e identificación de cada una de las soldaduras.
- Todas las soldaduras deberán de fabricarse con máquina orbital automática
- Todas las soldaduras deberán estar permanentemente identificadas.

### 1.5.6 Soportes

- El circuito de distribución debe de tener soportes en la tubería cada tres metros para evitar la formación de pendientes
- Los soportes deben estar diseñados de tal manera que resistan condiciones extremas de temperatura

### 1.5.7 Pendientes

- El circuito de distribución debe asegurar la completa drenabilidad por lo que las pendientes deben cumplir con un mínimo del 1%.

#### **1.5.8 Prueba hidrostática**

- El sistema debe ser hermético a 1.5 veces la presión de trabajo, por un periodo mínimo de 2 horas.

#### **1.5.9 Limpieza y pasivación**

- Es necesario contar con el procedimiento para la limpieza y pasivación aprobado por los departamentos involucrados antes de su ejecución.

#### **1.5.10 Flujo turbulento**

- El sistema ( Circuito de Distribución) debe garantizar que a condiciones extremas de uso( todas las válvulas de uso abiertas completamente) que el comportamiento del flujo sea turbulento con número de Reynolds no menor a 25,000 y/ o una velocidad normal de 1.5 a 2.5 m/s.

#### **1.5.11 Tanque de almacenamiento**

- El material de fabricación del tanque debe ser de acero inoxidable 316L.
- El tanque deberá contar con un sistema de calentamiento para la sanitización y un sistema de enfriamiento.
- Todos los materiales deberán contar con certificados de calidad indicando el tipo de acero y numero de colada.
- Toda la instrumentación debe tener conexión sanitaria tipo clamp
- Todos los instrumentos deberán contar con certificados de calibración de origen.
- El tanque debe contar con un filtro de venteo de 0.2 micras hidrofóbico que pueda ser sanitizable en sitio.
- El tanque debe de contar con un indicador de nivel que nos indique el nivel del fluido dentro del tanque.
- El tanque debe contar con un instrumento para el monitoreo de temperatura
- El tanque debe ser hermético a 1.5 veces la presión de trabajo para la cuál fue diseñada, por un periodo mínimo de 2 horas.

#### **1.5.12 Equipos**

- Todos los equipos que intervengan en el sistema deberán tener los certificados de calibración de los instrumentos con los que cuenten.
- Se deberán tener los reportes y/ o certificados de las pruebas de arranque de origen de cada uno de los equipos.
- Se deberá contar con los manuales de instalación y operación de cada uno de los equipos.
- Se deberá contar con una lista de refacciones
- Todos los equipos deberán contar con un protocolo de calificación que demuestre que el equipo fue instalado y cumple con especificaciones de diseño.

#### **1.5.13 Calibración de Instrumentos de Medición**

Se realizará la Calificación de los Instrumentos de Medición que se empleen, de acuerdo al procedimiento correspondiente. Se incluyen a los Instrumentos que se utilicen para realizar pruebas, estos deberán estar previamente calibrados y estar incluidos en un programa de calibración.



#### **1.6.0 Calificación de Operación (OQ)**

OQ establece un alto grado de confianza de que las partes individuales de un sistema o equipo, funcionan dentro de los límites y tolerancias especificados, y que los procedimientos de operación, cédulas de mantenimiento y otros documentos similares se han establecido.

Todos los equipos deben tener protocolo de calificación de operación que demuestre que los equipos estén operando de acuerdo a especificaciones de diseño.

#### **1.6.1 Procedimientos de Operación**

- Todos los equipos que intervengan en el sistema deberán contar con Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's) que indiquen la operación correcta bajo condiciones óptimas

#### **1.6.2 Calificación de Personal**

Todo el personal involucrado con la operación del sistema de agua purificada deberá contar con documentos que avalen la capacitación para poder operar el sistema de agua purificada al igual que los analistas que realicen las pruebas fisicoquímicas y microbiológicas.

#### **1.6.3 Programa de mantenimiento preventivo.**

- Se deberá contar con un programa de mantenimiento preventivo, el cuál establecerá la frecuencia necesaria para la buena operación de los equipos.

#### **1.6.4 Procedimiento de limpieza y sanitización**

- Se deberá contar con un procedimiento de limpieza y sanitización aprobado por los departamentos involucrados, para mantener el sistema libre de contaminación
- Es recomendable que el agua para la fabricación de Inyectables se mantenga permanentemente en recirculación y únicamente calentamiento por las noches a 80°C

#### **1.6.5 Programa de monitoreo**

- El sistema debe tener instalado válvulas de muestreo antes y después de cada una de las etapas de purificación para la toma de muestra y efectuar los análisis fisicoquímicos y microbiológicos correspondientes.

### 1.7.0 Calificación de Desempeño (PQ) <sup>(16, 17 y 18)</sup>

La calificación del desempeño deberá demostrar la reproducibilidad y proporcionar una medida válida de la variabilidad entre corridas sucesivas e incluir cuando sea posible un reto al proceso.

PQ establece la confianza de que el proceso es efectivo (en cuanto a los atributos de calidad predeterminados) y reproducible (no existe diferencia significativa entre lotes) dentro de los parámetros de operación especificados.

#### 1.7.1 Fase I de Validación

*En agua de alimentación:*

- † Tomar como base el agua de más baja calidad
- † Identificar la fuente de agua (municipal, pozo, río)
- † Hacer análisis fisicoquímico y microbiológico del agua, tomando pruebas de campo, considerando la variación estacional. Si se trata de agua Potable de red municipal, debe cumplir con los requisitos de NOM - 127 - SSA1 - 1994

En esta fase se establecen los parámetros de operación, limpieza y sanitización así como desarrollar todos los procedimientos que sean necesarios.

- El muestreo debe realizarse después de cada etapa del proceso de purificación y en cada punto de uso, con una duración de 2 a 4 semanas.
- Se debe contar con el diagrama del sistema en donde se encuentren localizados los puntos de muestreo, con su respectiva codificación y localización.

#### 1.7.2 Fase II de Validación

- En esta fase se demuestra que el sistema produce consistentemente agua de calidad deseada cuando el sistema es operado conforme a los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's)
- Las condiciones de muestreo son las mismas que para la fase I por un periodo de 2 a 4 semanas

#### 1.7.3 Fase III de Validación

- En esta fase se demuestra que cuando el sistema es operado acorde a los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's) por un periodo largo de tiempo ( un año como mínimo) el sistema produce consistentemente agua de la calidad deseada.
- El muestreo en esta fase no está tan riguroso como en la primera fase puede ser conforme a los procedimientos de rutina realizados por el Departamento de control Fisicoquímico y Microbiológico.
- Para los sistemas de agua para inyección el muestreo debe ser diario como mínimo un punto de uso

1.7.4 Tabla de la Calidad de Agua para uso Farmacéutico

Análisis	agua purificada (PW)	Agua para la fabricación de inyectables (WFI)
Descripción	Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido y libre de partículas extrañas	Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido y libre de partículas extrañas
pH	5.0 – 7.0	5.0 – 7.0
Cloruros	Máximo 0.5 ppm	Máximo 0.5 ppm
Sulfatos	Máximo 1.0 ppm	Máximo 1.0 ppm
Amoniaco	No más de 0.3 ppm	No más de 0.3 ppm
Calcio	Máximo 1.0 ppm	Máximo 1.0 ppm
Dióxido de carbono	Máximo 5.0 ppm	Máximo 5.0 ppm
Metales pesados	Máximo 0.1 ppm	Máximo 0.1 ppm
Nitratos	No más de 0.2 ppm	No mas de 0.2 ppm
Sustancias oxidables	El color rosa no desaparece por completo.	El color rosa no desaparece por completo.
Sólidos totales	No más de 0.001%	No más de 0.001%
Conductividad	Menor a 1.25 $\mu$ S/cm	Menor a 1.25 $\mu$ S/cm
Limites Microbianos	No más de 100 UFC / mL	No más de 10 UFC /100 mL
Microorganismos patógenos	Ausentes	Ausentes
Endotoxinas	No Aplica	No más de 0.25 UE/ml
Carbono Orgánico total	Máximo 500 ppb	Máximo 500 ppb

### 1.7.5 Control de cambios

- Los cambios propuestos deben ser evaluados para saber el impacto que tiene sobre el sistema mediante los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's)
- Determinar cuando se tiene que recalificar el sistema después de haber realizado algún cambio que afecte la calidad del producto.

La calidad del equipo del sistema de tratamiento de aguas es verificada a través de dos documentos: la documentación establecida durante la fase de calificación de Instalación y calificación de operación; los detalles designados y materiales son especificados. Las máquinas y requerimientos para el desempeño eléctrico así como las medidas necesarias y técnicas de control son definidas.

## II. Introducción

Los sistemas críticos en la industria farmacéutica, repercuten en la calidad del producto ya que se encuentran en contacto directo, es por eso que estos sistemas deben ser validados, para asegurar la calidad del producto. Para realizar el estudio de validación es necesario realizar una revisión a las normas oficiales y guías generales, para cumplir con las disposiciones legales y guías generales aplicables al agua purificada y para la fabricación de inyectables. Una vez realizada la revisión, se debe definir el sistema de purificación de agua; en este caso se empleo sistema de desmineralización (intercambio iónico) y osmosis inversa.

Después de definir el sistema de purificación de agua, se procede a realizar los protocolos: Calificación de Instalación (IQ), Calificación de Operación (OQ) y Calificación de desempeño (PQ) en el IQ, se realizaron los protocolos que abarca la calificación de instalación de los equipos involucrados en el sistema desde la cisterna hasta la red de distribución. Además el tipo de material que deben cumplir en tuberías y acabados, especificaciones de diseño. En el OQ se realizaron los protocolos de tal forma que aseguran la operación de cada uno de los equipos dentro del sistema y finalmente el PQ, en donde se realizan las pruebas que aseguran que el producto tenga la calidad de agua purificada producida por intercambio iónico y agua para la fabricación de inyectables obtenida por osmosis inversa cumple con los requerimientos de calidad en todos los puntos de uso. Cada protocolo abarca la documentación requerida para poder ser aplicada. Los procedimientos Normalizados de Operación (PNO's) para cada etapa de validación y la documentación de la capacitación del personal involucrado en cada etapa de validación.

Para el agua purificada por el sistema de desmineralización ( intercambio iónico) se realizaron protocolos (IQ, OQ y PQ) ya específicos, después se realizó el mismo procedimiento para el agua purificada para la fabricación de inyectables obtenida por osmosis inversa, ya que este tipo de agua se utiliza como materia prima para la fabricación de inyectables. Es por eso que se separaron los sistemas para tener un mejor control de cada uno. Los formatos para el reporte de resultados PQ, son los mismos, tanto para agua purificada por desmineralización y por osmosis inversa; lo único que difiere es la prueba de endotoxinas realizada al agua para fabricación de inyectables. Los protocolos consideran el registro de control de cambios y estudios de revalidación, estos serán cada 5 años, siempre y cuando los cambios realizados al sistema no repercutan en la calidad del producto.

### III.- Fundamentación del tema

El agua purificada y agua para la fabricación de inyectables es obtenida a partir de agua potable por el proceso de destilación, osmosis inversa, tratamiento de intercambio iónico u otro método similar y no debe contener sustancias adicionales. <sup>(1)</sup>

El diseño de cada sistema conlleva a seleccionar las mejores tecnologías de purificación que nos garanticen la remoción de los contaminantes presentes en el agua. El 1 de enero de 1996 la propuesta de la USP 23 es eliminar la prueba de Sustancias Oxidables en el análisis de agua purificada y agua para la fabricación de inyectables, en sustitución de está prueba la propuesta es analizar el TOC (Carbono Orgánico Total), teniendo como límite máximo 500 ppb; Asimismo propone sustituir el análisis de los diferentes iones (cloruros, sulfatos, amonio, bióxido de carbono y calcio) por la medición de conductividad teniendo como límite máximo 1.25 microsiemens/cm a 25°C. Por lo que ahora esta propuesta es mandatoria a partir de mayo del 98. De tal manera que para cumplir con los nuevos parámetros exigidos por la USP, es necesario rediseñar los sistemas de tratamiento, almacenamiento y distribución de agua para uso farmacéutico para garantizar la obtención de agua de la calidad deseada. Por todo lo anterior la validación de los sistemas de los sistemas de agua para uso farmacéutico constituye la mejor garantía para producir consistentemente agua que satisfaga los requerimientos regulatorios. <sup>(2)</sup>

El sistema de tratamiento de agua para uso farmacéutico es uno de los sistemas críticos; proveen los requerimientos de cantidad y calidad del agua para los futuros pasos de la producción.

Una de las consideraciones básicas en el diseño de un sistema es el tipo de producto que se va a fabricar. Para productos parenterales, donde existe interés por los pirógenos, se espera que se utilice agua para inyección. Esto aplica para formulación de productos, así como para el lavado final de los componentes y equipo utilizados en su manufactura. La destilación y la filtración por Osmosis Inversa (OI) son los únicos métodos aceptables mencionados en la USP para producir agua para inyección. Sin embargo en la industria de graneles farmacéuticos y de biotecnología emplean la ultrafiltración (UF) para minimizar las endotoxinas en aquellas sustancias que son administradas por vía parenteral. <sup>(3)</sup>

Otra consideración en el diseño es la temperatura del sistema. Se ha reconocido que sistemas de calor (65-80°C) son sanitizantes por sí mismos. Mientras que el costo de otros sistemas puede ser menor para una compañía, el costo de mantenimiento, evaluación y problemas potenciales, puede ser mayor que el costo del ahorro de energía. Los productos orales y tópicos requieren de agua de menor pureza y no tienen un requerimiento de endotoxinas. Aún con ellos existen factores que dictan diferentes calidades para el agua. El departamento de control de calidad debe valorar cada producto elaborado con el agua de su sistema y determinar los límites de acción tomando en cuenta el más susceptible de contaminación. En lugar de establecer límites más rigurosos en el sistema de agua el fabricante puede añadir un paso en el proceso de manufactura para la reducción microbiana. <sup>(4)</sup>

En la revisión y evaluación de sistemas de agua para inyección, existen varias preocupaciones. La mayoría de los fabricantes de equipos de destilación recomiendan el pretratamiento del agua de alimentación y definitivamente es necesario para unidades de Osmosis Inversa. La calidad del agua de alimentación puede fluctuar durante la vida del sistema dependiendo de las variaciones de la época y de otros factores externos que están fuera de control de la planta farmacéutica. Obviamente la única manera de conocer los extremos es monitoreando periódicamente el agua de alimentación.

Los efectos de los contaminantes en el sistema de purificación son:

1. **Partículas:** bloquea y desgasta los filtros, Defectos de interferencia en superficie, alta turbiedad.
2. **Coloides:** nivel alto de agua superficial, taponamiento de membranas de Osmosis Inversa y resinas de intercambio iónico.
3. **Iones:** interfiere con mecanismos de reacción, interferencia con análisis químicos, produce sarro e incrustación de minerales.
4. **Dureza del agua:** produce incrustación de minerales, daña filtros, interfiere con la acción de los detergentes.
5. **Cloro:** puede oxidar filtros y membranas, es corrosivo,
6. **Silicatos:** interfiere con los ensayos químicos/ clínicos, permite depósitos en la superficie no deseados.
7. **Microorganismos.** Repercuten en la calidad del producto y además en los análisis microbiológicos y en las etapas de cada uno de los procesos de producción.

El diseño del sistema de agua purificada por desmineralización y osmosis inversa debe contemplar todos los efectos de los contaminantes mencionados.

#### IV.- Planteamiento del Problema

Uno de los sistemas más importantes en la industria farmacéutica son los sistemas críticos se definen como aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos. El vapor, aire comprimido, gas (Nitrógeno, CO<sub>2</sub>) y agua son ejemplos claros, ya que de estos dependen los futuros pasos de la fabricación y de la calidad de los productos o medicamentos. Para realizar la validación del sistema de agua purificada es necesario contar con un plan maestro de validación; es la estrategia de todos los departamentos involucrados, para definir la prioridades y secuencia del trabajo.

Un Plan Maestro de Validación es un documento, en el cual se pretende definir y enumerar los sistemas críticos que serán validados y el planteamiento adecuado para la validación de este. A continuación se enumeraran los sistemas críticos a validar:<sup>(15,16 17 y 18)</sup>

1. Sistema de producción de agua purificada
2. Sistema de Calentamiento, Ventilación y Aire Acondicionado(HVAC)
3. Sistema de aire comprimido
4. Sistema de generación de Vapor
5. Equipo de Proceso utilizado en la producción de agentes terapéuticos

Se deberá formar un comité de validación; normalmente el proyecto está formado por los siguientes departamentos:

- Ingeniería
- Producción
- Control de Calidad
- Mantenimiento
- Validación y Metrología

Se deberá realizar una revisión a toda las regulaciones vigentes, disposiciones legales(Normas) y guías generales (FDA y CIPAM), así como artículos y revistas que apliquen a la calidad de al agua purificada y para fabricación de inyectables. Es necesario la definición del sistema total incluyendo diseño de equipo y su configuración, es decir, definir físicamente el sistema por medio de diagramas de flujo, indicando claramente la localización de equipos e instrumentos integrados al sistema, así como puertos de muestreo y como siguiente paso realizar los protocolos de validación IQ, OQ y PQ así como el informe de cada uno. Para realizar estas actividades es necesario contar con la siguiente información:

- El sistema debe estar conforme a las especificaciones con el diagrama de instalación.
- El sistema debe contar con la documentación técnica, especialmente la verificación de los certificados de trabajo y documentos para el soporte de la instalación, instrucciones de mantenimiento y lista de partes disponibles.
- Debe tener las conexiones y los servicios independientes, así como las señalizaciones, las posiciones adecuadas de cada elemento del sistema, así como la dirección del flujo.
- Los componentes deben tener etiqueta de identificación.
- Lista de refacciones y manuales de las parte importantes.
- Deben tener planos de instrumentación y de localización del equipo.

Por todo lo anterior la Validación del sistema de agua sería posible y tendrá la finalidad de garantizar la obtención de agua de calidad deseada de acuerdo a las necesidades de la industria farmacéutica y a las regulaciones vigentes.

## **V.-Objetivos**

- 4.1 Elaborar una guía general que establezca los pasos necesarios para validar el sistema de agua purificada y para la fabricación de Inyectables obtenida por Desmineralización y por Osmosis Inversa cumpliendo con las normas vigentes
- 4.2 Establecer los lineamientos generales y los criterios de aceptación necesarios para la Validación del sistema de agua purificada para uso farmacéutico.
- 4.3 Documentar y verificar las características físicas de la instalación del sistema de agua purificada para la fabricación de las diferentes formas farmacéuticas.
- 4.4 Asegurar que el sistema de agua purificada obtenida por desmineralización y el agua para la fabricación de inyectables obtenida por osmosis inversa produzcan agua de la calidad deseada consistentemente.



## **VI.- Hipótesis**

- La implementación de la guía para la validación del sistema de agua purificada y para la fabricación de Inyectables para uso farmacéutico permitirá demostrar si el sistema cumple con la purificación del agua y por lo tanto está conforme a los requerimientos legales y guías generales.

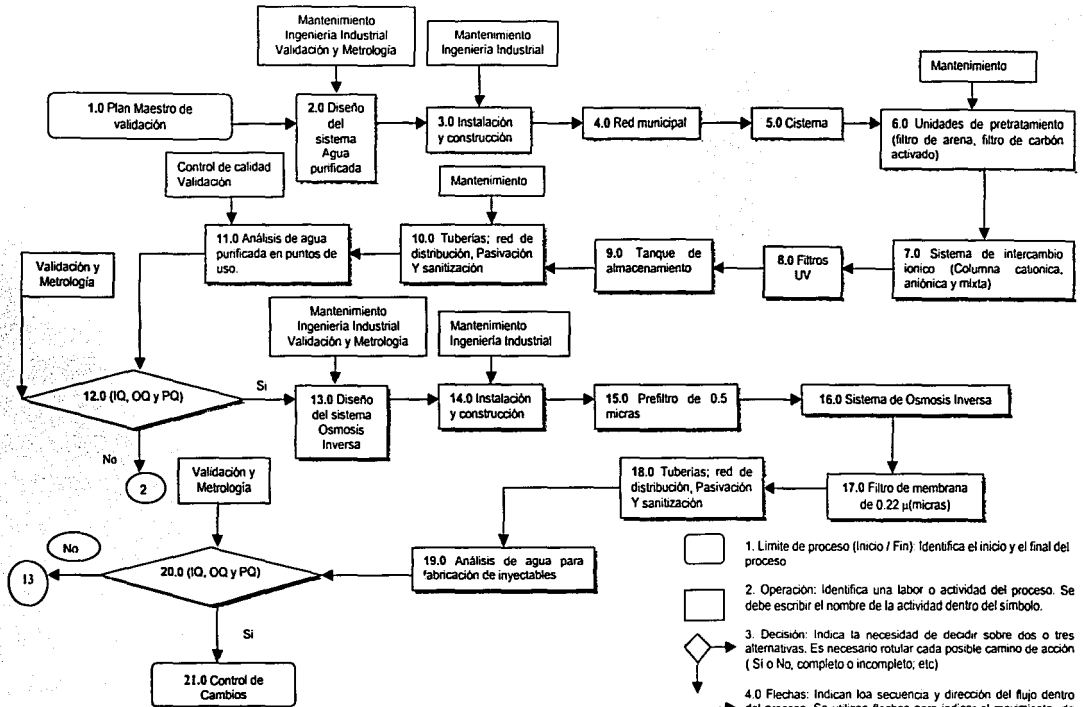
## VII.-Material

<b>6.1 Equipo</b>	<b>Marca</b>	<b>Modelo</b>
Filtro de carbón activado	Aquamex	FC-4072
Columna de resina Cationica 1 y 2	Aquamex	Dac-1896
Columna de resina Aniónica 1 y 2	Aquamex	Dac-1897
Columna de resina Mixta 1 y 2	Aquamex	Dac-1898
Unidades de filtro UV	Ultrafilter	OFP0072
Lampara de UV	Water Technologies	HT /10
Tanque de acero inoxidable	Acero Inox. Méx.	S / M
Equipo de Osmosis Inversa	Millipore	Mili-RO-80
Maquina para soldadura orbital automática	Kinetics	S / M
<b>6.2 Materiales</b>		
Tubería de acero inoxidable 316L con electropulido interior acabado gritt 180 como mínimo y 260 gritt preferentemente	Pipe	180 y 316 gritt
Válvulas tipo Clamp con acabado sanitario	Worcester	Serie 45
Manómetros	Metron	S / M
Flujómetros	Badge Meter	96195798
Sensor de temperatura (termopar)	Partlow	MIC2000
Filtros de 0.5 y 0.2 micras	Millipore	Ultrafilter
Soportes para tubería	S / M	S / M
<b>6.3 Instrumentos</b>		
Conductímetro	Myron	757-09
Passivation tester (Instrumento utilizado para determinar la pasivación)	Koslow	
Matraces Erlenmeyer de 50 y 100 mL	Pyrex	S / M

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

6.4 Reactivos empleados durante la fase del desempeño	Marca	Módulo
<b>Descripción</b>		
<b>pH</b>	J. Baker, Merck	S / M
Cloruro de potasio		
<b>Cloruros</b>		
Acido Nitríco		
Solución reactivo de Nitrato de Plata		
<b>Sulfatos</b>		
Solución reactivo de Cloruro de Bario		
<b>Amoniaco</b>		
Solución reactivo de Yoduro de Potasio		
<b>Calcio</b>		
Solución reactivo de Oxalato de Amonio		
<b>Dioxido de Carbono</b>		
Solución reactivo de Hidróxido de Calcio		
<b>Metales Pesados</b>		
Solución de Acido Acético		
Solución reactivo de Tiocetamida-Glicerina		
Preparación de referencia de Plomo(20µg)		
<b>Nitratos</b>		
Solución al 10% de Cloruro de Potasio		
Solución de Difenilamina en Acido Sulfúrico		
Solución estandar de Nitratos		
<b>Sustancias Oxidables</b>		
Acido sulfúrico		
Permanganato de potasio		
<b>Sólidos Totales</b>		
<b>Conductividad</b>		
<b>Limites Microbianos</b>		
<b>Endotoxinas</b>		

### VIII.- DIAGRAMA DE FLUJO



- 1. Límite de proceso (Inicio / Fin) Identifica el inicio y el final del proceso
- 2. Operación: Identifica una labor o actividad del proceso. Se debe escribir el nombre de la actividad dentro del símbolo.
- 3. Decisión: Indica la necesidad de decidir sobre dos o tres alternativas. Es necesario rotular cada posible camino de acción (Si o No, completo o incompleto, etc)
- 4. Flechas: Indican la secuencia y dirección del flujo dentro del proceso. Se utilizan flechas para indicar el movimiento de un símbolo al siguiente.
- 5.0 Inspección: Indica punto en el que se hacen evaluaciones para definir su conformidad y obtener la aprobación para proseguir, o, en caso contrario, disparar actividades de control de proceso No-Conforme

No	Elaboración de Guías del sistema de agua purificada por Desmineralización :	RESPONSABILIDADES
1	Revisión bibliográfica	Validación
2	Disposiciones legales y guías generales	Validación
3	<b>A) Protocolo para la Calificación de Instalación</b>	Validación
4	Planos isométricos del sistema	Mantenimiento
5	Cisterna de almacenamiento de agua potable.	Validación, y Mtto
6	Filtro de carbón activado	Validación, y Mtto
7	Columna de resina catiónica I y II	Validación, y Mtto
8	Columna de resina aniónica I y II	Validación, y Mtto
9	Columna mixta I y II	Validación, y Mtto
10	Unidades de Filtro UV	Validación, y Mtto
11	Tanque de almacenamiento de agua purificada	Validación, y Mtto
12	Red de distribución	Validación, y Mtto
13	Procedimientos aplicables	Validación, y Mtto
14	Procedimiento de limpieza y sanitización de cada sistema	Validación, y Mtto
15	Programa de calibración de instrumentos.	Validación, Metrología y Mtto
16	Procedimientos de mantenimiento preventivo	Valid. y Producción
17	<b>B) Protocolo para la Calificación de Operación</b>	Validación
18	Cisterna de almacenamiento de agua potable.	Validación, y Mtto
19	Filtro de carbón activado	Validación, y Mtto
20	Columna de resina catiónica I y II	Validación, y Mtto
21	Columna de resina aniónica I y II	Validación, y Mtto
22	Columna mixta I y II	Validación, y Mtto
23	Unidades de Filtro UV	Validación, y Mtto
24	Tanque de almacenamiento de agua purificada	Validación, y Mtto
25	Red de distribución	Validación, y Mtto
26	Procedimientos de operación de los equipos	Validación, y Mtto
27	<b>C) Protocolo para la Calificación de desempeño</b>	Valid. y Producción
28	Procedimientos Normalizados de operación aplicables en la calificación del desempeño	Valid, Micro y C.C
29	Plan de monitoreo fisicoquímico y microbiológico	Valid, Micro y C.C
30	Formato de registro de resultados de análisis fisicoquímico y microbiológico	Validación

No.	Elaboración de las Guías del sistema de agua obtenida por osmosis inversa para fabricación de agua Inyectable :	RESPONSABILIDADES
30	Revisión bibliográfica	Validación
31	Disposiciones legales y guías generales	Validación
32	<b>D) Calificación de Instalación del equipo de osmosis inversa</b>	Validación, y Mto
33	Planos isométricos del sistema	Validación, y Mto
34	Red de distribución	Mantenimiento
35	Procedimientos aplicables	Validación
36	Procedimiento de limpieza	Validación
37	Procedimiento de sanitización	Valid. y Producción.
38	<b>E) Calificación de Operación del sistema de osmosis inversa</b>	Valid. y Metrolog.
39	Procedimientos de operación de los equipos	Validación
40	Red de distribución	Mantenimiento
41	<b>F) Calificación de Desempeño</b>	Valid, Micro y C.C
42	Procedimientos Normalizados de operación aplicables en la calificación del desempeño	Validación
43	Plan de monitoreo fisicoquímico y microbiológico	Valid, Micro y C.C
44	Formato de registro de resultados de análisis fisicoquímico y microbiológico	Valid, Micro y C.C

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

X.- COMPONENTES DE LA GUIA

SISTEMA DE AGUA PURIFICADA POR DESMINERALIZACION

No.	Calificación de instalación (IQ)	No.	Calificación de Operación (OQ)	No.	Calificación del desempeño (PQ)
1.0	Objetivo	1.0	Objetivo	1.0	Objetivo
2.0	Alcance	2.0	Alcance	2.0	Alcance
3.0	Responsabilidades	3.0	Responsabilidades	3.0	Responsabilidades
4.0	Introducción	4.0	Introducción	4.0	Introducción
5.0	Verificación de la documentación	5.0	Calificación de operación de los elementos del sistema	5.0	Desarrollo de actividades
5.1	Descripción del sistema	5.1	Programa de calificación de operación	5.1	Programa de muestreo
6.0	Planos y diagramas de ingeniería	5.2	Verificación de operación de los componentes del sistema	5.2	Metodo de muestreo
7.0	Lista de Instrumentos integrados	5.3	Verificación de operación del sistema de seguridad	5.3	Calificación del personal involucrado
7.1	Sistema de almacenamiento	5.4	Revisión de la documentación técnica	5.4	Pruebas de Laboratorio
7.2	Filtro de Carbón activado	5.5	Calificación del personal	5.5	Resultados
7.3	Intercambio ionico I	6.0	Reporte de desviaciones de la calificación de operación	6.0	Resultados fuera de especificaciones
7.4	Intercambio ionico II	7.0	Observaciones	7.0	Conclusiones
7.5	Tanque de distribución de agua purificada	8.0	Dictamen	8.0	Observaciones
7.6	Red de distribución	9.0	Revalidación	9.0	Revalidación
7.7	Verificación del sistema eléctrico	10.0	Control de Cambios	10.0	Control de cambios
8.0	Verificación del sistema no eléctrico	11.0	Anexos	11.0	Anexos
9.0	Lista de filtros	12.0	Bibliografía(ver capítulo XV)	12.0	Bibliografía(ver capítulo XV)
10.0	Material en contacto con el agua				
11.0	Sistemas de control del equipo				
12.0	Especificaciones de seguridad de equipo y personal				
13.0	Capacitación del personal				
14.0	Anexos				
15.0	Reporte de desviaciones de la calificación				
16.0	Calificación y aprobación				
17.0	Observaciones y/o sugerencias				
18.0	Definiciones y abreviaturas				
19.0	Documentación de referencia(ver capítulo XV)				

SISTEMA DE AGUA PURIFICADA POR OSMOSIS INVERSA

No.	Calificación de instalación (IQ)	No.	Calificación de Operación (OQ)	No.	Calificación del desempeño (PQ)
1.0	Objetivo	1.0	Objetivo	1.0	Objetivo
2.0	Alcance	2.0	Alcance	2.0	Alcance
3.0	Responsabilidades	3.0	Responsabilidades	3.0	Responsabilidades
4.0	Introducción	4.0	Introducción	4.0	Introducción
5.0	Desarrollo de actividades	5.0	Calificación de operación de los elementos del sistema	5.0	Desarrollo de actividades
5.1	Revisión de la documentación	5.1	Programa de calificación de operación	5.1	Programa de muestreo
5.2	PNO's Involucrados	5.2	Verificación de operación de los componentes del sistema	5.2	Metodo de muestreo
5.3	Planos y diagramas de ingeniería	5.3	Verificación de operación del sistema de seguridad	5.3	Análisis de las muestras
5.4	Lista de materiales e instrumentos	5.4	Revisión de la documentación técnica	5.4	Resultados
5.5	Lista de filtros	5.5	Calificación del personal	6.0	Resultados fuera de especificaciones
5.6	Sistema eléctrico	6.0	Reporte de desviaciones de la calificación de operación	7.0	Conclusiones
5.7	Sistema de control de equipo	7.0	Observaciones y sugerencias	8.0	Observaciones
5.8	Verificación de tuberías	8.0	Dictamen	9.0	Revalidación
5.9	Calificación de personal	9.0	Revalidación	10.0	Control de cambios
6.0	Reporte de desviaciones de la calificación	10.0	Control de Cambios	11.0	Anexos
7.0	Observaciones	11.0	Bibliografía(ver capítulo XV)	12.0	Bibliografía(ver capítulo XV)
8.0	Dictamen				
9.0	Revalidación				
10.0	Control de cambios				
11.0	Documentación de referencia(ver capítulo XV)				



## **XI.- RESULTADOS**

### **10.1.- PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA POR DESMINERALIZACIÓN (INTERCAMBIO IONICO)**

#### **TABLA DE CONTENIDO**

- 1.0 OBJETIVO
- 2.0 ALCANCE
- 3.0 RESPONSABILIDADES
- 4.0 INTRODUCCIÓN
- 5.0 VERIFICACIÓN DE DOCUMENTACIÓN
  - 5.1 DESCRIPCION DEL SISTEMA
- 6.0 PLANOS Y DIAGRAMAS DE INGENIERIA
- 7.0 LISTA DE INSTRUMENTOS Y EQUIPO INTEGRADOS AL SISTEMA
  - 7.1 CISTERNA DE ALMACENAMIENTO
  - 7.2 FILTRO DE CARBON ACTIVADO
  - 7.3 INTERCAMBIO IONICO I
  - 7.4 INTERCAMBIO IONICO II
  - 7.5 TANQUE DE DISTRIBUCION DE AGUA PURIFICADA
  - 7.6 RED DE DISTRIBUCION
- 8.0 VERIFICACION DEL SISTEMA ELECTRICO
- 9.0 VERIFICACION DE LOS SISTEMAS NO ELECTRICOS
- 10.0 LISTA DE FILTROS
- 11.0 MATERIAL EN CONTACTO CON EL AGUA
- 12.0 SISTEMAS DE CONTROL DEL EQUIPO
- 13.0 ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD DE EQUIPO Y PERSONAL
- 14.0 CAPACITACION DEL PERSONAL
- 15.0 ANEXOS
- 16.0 REPORTE DE LAS DESVIACIONES DE LA CALIFICACION DE INSTALACION
- 17.0 CALIFICACION Y APROBACION
- 18.0 OBSERVACIONES Y SUGERENCIAS
- 19.0 DOCUMENTACION DE REFERENCIA

## 1.0 OBJETIVOS

- Establecer las pruebas y los criterios de aceptación necesarios para la Calificación de instalación del sistema de agua purificada.
- Demostrar que cada uno de los equipos de proceso de purificación de agua esté instalados conforme a las especificaciones del fabricante.
- Documentar y verificar las características físicas de la instalación del sistema de agua purificada para la fabricación de las diferentes formas farmacéuticas.

## 2.0 ALCANCE

El protocolo aplica únicamente a la calificación de instalación de todos los equipos y sistemas de distribución del sistema de agua purificada por desmineralización para uso de la industria farmacéutica.

## 3.0 RESPONSABILIDADES

- El área de validación es responsable de emitir y reportar protocolos de calificación de la instalación del sistema de agua purificada.
- Es responsabilidad del área de Mantenimiento, Servicios Técnicos y/o personal de validación notificar cambios significativos en la instalación del sistema de agua.
- Es responsabilidad del Gerente y/o Jefe del área de mantenimiento facilitar las condiciones para llevar a cabo la calificación de la Instalación del sistema de agua.
- El área de mantenimiento y servicios técnicos tiene la responsabilidad de proporcionar manuales, información técnica, planos, diagramas, documentación necesaria para la generación y realización del protocolo así como la ejecución y complementación del reporte final.

## 4.0 INTRODUCCION

El sistema de tratamiento de aguas para uso farmacéutico es uno de los sistemas críticos, proveen los requerimientos de cantidad y calidad del agua para los futuros pasos de la producción.

La calificación de Instalación (IQ) establece mediante estudios y documentación adecuada que el equipo, sistemas e instalaciones están instalados conforme a especificaciones de diseño.

La calificación de instalación (IQ) se define como la documentación evidenciada; Piezas críticas del equipo y sistemas son instalados conforme a los planos aprobados, especificaciones y regulaciones de seguridad legales.

La calificación de instalación (IQ) es completada con la asistencia de una lista de verificación (check list); la elaboración de la lista de verificación y la relación con los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's), sirve como rutina para seguir la inspección y hacer referencia con las regulaciones suplementarias.

## PASOS ESENCIALES PARA LA CALIFICACIÓN DE INSTALACION (IQ)

- Documentación técnica completa especialmente la verificación de los certificados de trabajo y documentos para el soporte, operación e instrucciones de mantenimiento y lista de partes disponibles.
- Las conexiones de la planta, la utilidad individual del sistema de suministro, ejecución de la instalación especialmente concernientes a las posiciones adecuadas, dirección de flujo, desembocamiento.
- Etiquetas de identificación de los componentes.
- Disposición de los diagramas de instrumentación en el estado de construcción
- Inspección de control, incluye la instrumentación, la verificación de la planta debe estar conforme a la lista de instrumentos y especificaciones.
- Lista de refacciones.
- Partes importantes.

## CONSIDERACIONES DE DISEÑO

El sistema de agua se dividió en subsistemas para establecer y definir claramente al sistema total incluyendo diseño de equipo, diagramas, datos técnicos de instalación de cada uno de los subsistemas indicando claramente la localización de las válvulas, bombas, puertos de muestreo, indicadores de flujo, conductividad y temperatura. Los subsistemas son:

- Cisterna de almacenamiento
- Filtro de carbón activado
- Sistema I (columnas de intercambio iónico)
- Sistema II (columnas de intercambio iónico)
- Tanque de distribución.
- Red de distribución.

La evaluación de los documentos de ingeniería y la aprobación otorgada para la ejecución del trabajo.

## 5.0 VERIFICACION DE DOCUMENTACION

### 5.1 DESCRIPCION DEL SISTEMA

Documentación de ingeniería: lista de especificaciones y manuales de instalación asociados con el sistema.

#### *Crterios de aceptación*

Toda la documentación de ingeniería referente al sistema deberá ser completa y registrar los datos de acuerdo a la tabla siguiente.

Titulo del documento				
Código del documento	Revisión	Fecha de emisión	Fecha de Aprobación	Fecha
Realizó	Verificó	Desviación SI / No	Cumple	No cumple

### 6.0 Planos y diagramas de Ingeniería

Listar todos los planos, diagramas y dibujos relacionados con el sistema de agua (plano de localización del equipo, localización de componentes mayores, diagrama de tubería y localización del equipo)

#### *Crterios de Aceptación*

Verificar que todos los planos, diagramas y dibujos de construcción se encuentren actualizados para asegurar que sean representados en el área de instalación; utilizando la siguiente tabla para el registro de datos.

Titulo del documento				
Código del documento	Revisión	Fecha de emisión	Fecha de Aprobación	Fecha
Realizó	Verificó	Desviación SI / No	Cumple	No cumple

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## 7.0 LISTA DE INSTRUMENTOS Y EQUIPO INTEGRADOS AL SISTEMA

Completar la lista de instrumentos y equipos basada en la información de ordenes de compra y especificaciones de equipo, verificar que todos los puntos puedan ser instalados como especificados, indicar posición, número, No. de código del equipo, equipo de manufactura y descripción de cada detalle, indicar lista de partes fundamentales. (anexar copia del certificado y orden de compra)

### *Criterios de Aceptación*

Toda la lista de equipos y/o instrumentos de medición es completa basada en la información de ordenes de compra, especificaciones de equipo, contar con un número de identificación, un número asignado y deberán estar bajo un programa de calibración (ver cuestionario de trabajo) todos los datos se registrarán en la siguiente tabla

## 7.1 CISTERNA DE ALMACENAMIENTO

EQUIPO / INSTRUMENTO	CODIGO	DESCRIPCIÓN DEL COMPONENTE	VERIFICO	CUMPLE SI/ NO	FECHA
Manómetros					
Flujo metros					
Válvulas					
Bombas					
Filtros					
Tubería					

## 7.2 FILTRO DE CARBON ACTIVADO

EQUIPO / INSTRUMENTO	CODIGO	DESCRIPCIÓN DEL COMPONENTE	VERIFICO	CUMPLE SI/ NO	FECHA
Manómetros					
Válvulas					
Filtros					
Tubería					

### 7.3 INTERCAMBIO IONICO I

EQUIPO Y/O INSTRUMENTO	CODIGO	DESCRIPCIÓN DEL COMPONENTE	VERIFICO	CUMPLE SÍ/ NO	FECHA
Manómetros					
Flujómetros					
Válvulas					
Bombas					
Filtros					
Tubería					

### 7.4 INTERCAMBIO IONICO II

EQUIPO Y/O INSTRUMENTO	CODIGO	DESCRIPCIÓN DEL COMPONENTE	VERIFICO	CUMPLE SÍ/ NO	FECHA
Manómetros					
Flujómetros					
Válvulas					
Bombas					
Filtros					
Tubería					

### 7.5 TANQUE DE DISTRIBUCION DE AGUA PURIFICADA

EQUIPO Y/O INSTRUMENTO	CODIGO	DESCRIPCIÓN DEL COMPONENTE	VERIFICO	CUMPLE SÍ/ NO	FECHA
Manómetros					
Termómetros					
Flujómetros					
Válvulas					
Bombas					
Conductímetro					
Filtros					
Tubería					

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

7.6 RED DE DISTRIBUCION

PUNTO DE USO	EQUIPO Y/O INSTRUMENTO	CODIGO	DESCRIPCIÓN DEL COMPONENTE	VERIFICO	CUMPLE SI/ NO	FECHA
Semisolidos	Válvulas					
	Filtros					
	Tubería					
	Filtros					
Hormonales	Tubería					
	Válvulas					
	Filtros					
Cefalosporinicos Inyectables	Tubería					
	Válvulas					
	Filtros					
Control Químico	Tubería					
	Válvulas					
	Filtros					
Microbiología	Tubería					
	Válvulas					
	Filtros					
Almacén	Tubería					
	Válvulas					
	Filtros					
Jarabes	Tubería					
	Válvulas					
	Filtros					
Sólidos Orales	Tubería					
	Válvulas					
	Filtros					
Sólidos Orales grageas	Tubería					
	Válvulas					
	Filtros					
Inyectables	Tubería					
	Válvulas					
	Filtros					

OBSERVACIONES Y/ O DESVIACIONES:

---



---



---

## 8.0 VERIFICACIÓN DEL SISTEMA ELÉCTRICO

Verificar que todas las recomendaciones de los dispositivos de protección de circuitos son colocados de acuerdo a las recomendaciones de manufactura. Todos los dispositivos de protección de los circuitos deben de ser verificados.

### *Criterios de aceptación*

Las fuentes y fusibles deben ser conectadas de acuerdo a especificaciones, la capacidad debe cumplir con los requerimientos de manufactura.

Servicio de Suministro Eléctrico		Cumple SI / No	Verificado por:	Fecha:
Voltaje:				
Número de fases:				
Valor medido:				
Watt:				
Todos los circuitos y controles deben estar identificados				
Todos los dispositivos de protección de los circuitos deben ser verificados				
Toda la instalación cumple con un código para su identificación				

## 9.0 VERIFICACION DE LOS SISTEMAS NO ELECTRICOS

Verificar que la lista de los requerimientos no eléctricos sean disponible y de acuerdo a especificaciones del equipo.

### *Criterios de Aceptación*

Incluir toda la documentación que soporte los resultados y métodos de verificación.

### SISTEMAS NO ELECTRICOS

SERVICIO	REQUERIMIENTO	INSTALACION	CUMPLE SI/NO
Aire comprimido			



OBSERVACIONES.

---

---

---

---

VERIFICADO POR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

### 10.0 LISTA DE FILTROS

Completar la lista de filtros basados en la información de ordenes de compra y especificaciones de equipo.

Verificar que los detalles que puedan ser instalados así como especificados indicar número de posición, número de código del equipo de manufactura y descripción de cada detalle así como su aplicación.

#### *Crterios de aceptación*

Toda la lista de filtros se basara en la información de ordenes de compra y las especificaciones de equipo deberán ser completas y llenada en el siguiente formato:

Descripción del Filtro				
Marca	Modelo	No. de serie	Fecha de aprobación	Localización
Tamaño de poro	conexiones	Material de la carcasa	Integridad del filtro	Carcasa en buen estado
Desviaciones	Cumple SI/NO	Verificado por		Fecha

OBSERVACIONES.

---

---

---

---

## 11.0 MATERIAL EN CONTACTO CON EL AGUA

Identificar los materiales de construcción, componentes de equipo y verificar que sean conforme a especificaciones y no tengan efectos adversos en la calidad del agua.

### *Criterios de aceptación*

Todos los materiales de las áreas en contacto con el producto deberán cumplir con los requerimientos y deben ser los convenientes para lo cual fueron diseñados; la información es llenada en el siguiente formato:

LISTA DE MATERIALES EN CONTACTO CON EL AGUA

PARTES / COMPONENTES	ESPECIFICACIONES	LOCALIZACION	CUMPLE SI/NO
Tanque de almacenamiento			
Tubería			
Filtros			
Válvulas			

OBSERVACIONES.

---

---

---

VERIFICADO POR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

## 12.0 SISTEMAS DE CONTROL DE EQUIPO

Identificar y verificar que el panel de control sea instalado conforme a las especificaciones de manufactura.

### *Criterios de Aceptación*

El panel de control deberá estar instalado conforme a las especificaciones de manufactura; los datos deberán ser registrados en la siguiente tabla:

SISTEMA DE CONTROL DEL EQUIPO

CONTROLES	INSTALADO DE ACUERDO AL FABRICANTE SI NO N/A	VERIFICADO POR:	FECHA:
Encendido / apagado			
Control de la fuente de poder / inicio			
Luces indicadoras			
Alarmas			
Interruptor de emergencia			
Controlador de variación de velocidad			
Controles debidamente identificados			

**OBSERVACIONES**


---



---



---



---

VERIFICADO POR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

**13.0 ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD DE EQUIPO Y DE PERSONAL**

Indicar cada especificación de seguridad aplicable listando los datos de especificaciones de seguridad donde se apruebe indicaciones específicas y medidas específicas para su completa verificación.

Seguir todas las precauciones de seguridad para facilitar la limpieza, instrucciones de trabajo y procedimientos de equipo.

**CrITERIOS de aceptación**

La ejecución de una lista de chequeo para verificar que el equipo opera con seguridad.

**SISTEMA DE ALARMA DE SEGURIDAD**

CONTROLES	CUMPLE S/NO	VERIFICO	FECHA
<b>Revisar los sistemas de seguridad del equipo.</b>			
Verificar que tengan continuidad las conexiones.			
Las alarmas y luces indicadoras funcionan adecuadamente.			
<b>TEMPERATURAS EXTREMAS</b>			
Las líneas de transporte de fluidos calientes se encuentran aislados del equipo.			
El personal emplea adecuadamente el equipo de seguridad.			
El origen de calor es protegido e identificado.			
Se cuenta con señales de alerta para el operador que indique que las superficies están calientes.			
<b>CONSIDERACIONES PARA PRESIÓN</b>			
Los componentes para medir la presión generada son compatibles con las condiciones de operación.			
Los esquemas de apoyo del sistema de presión, son aplicables para calcular la presión			
<b>UBICACIÓN</b>			
Las tuberías de la línea de agua, están bien identificadas con colores y totalmente aisladas.			
<b>MATERIALES Y FLUIDOS DE ALTO RIESGO</b>			
Se cuenta con recipientes de retención para derrames.			

CONTROLES	CUMPLE S/NO	VERIFICO	FECHA
<b>SISTEMAS ELECTRICOS DE ALTO RIESGO</b>			
Todos los alambres se encuentran guardados en su lugar correspondiente.			
Todos los sistemas se encuentran propiamente aterrizados.			
<b>CERRADURAS EN BUEN ESTADO (EQUIPOS QUE EMITEN RADIACION UV, IR)</b>			
Las cerraduras se encuentran provistas de protección adecuada.			
<b>PARTES EN MOVIMIENTO</b>			
Se cuenta con guardas provistas y colocadas en un lugar adecuado.			
Se cuenta con guardas provistas y fuera del alcance de las partes móviles.			
La tensión de las bandas es propiamente ajustadas.			
<b>ENTORNO FISICO</b>			
Los pisos deben ser recubiertos de material que evita las caídas de alto riesgo.			
El espacio de trabajo debe ser suficiente			
El equipo de trabajo se encuentra propiamente empotrado.			
<b>ALTO RIESGO DE ACCIDENTES EN LOS OJOS</b>			
La iluminación es la adecuada para el área.			
Las señales de protección se encuentran en el lugar apropiado.			
Los operarios tienen acceso a toda el área de la maquinaria.			

#### 14.0 CAPACITACIÓN DEL PERSONAL

Es la revisión de los procedimientos y registros de capacitación para el personal que opera los sistemas de agua purificada.

##### *Criterios de aceptación*

Todos los procedimientos y documentos deberán ser actuales y avalar la capacitación periódica del personal para operar los sistemas de agua purificada y aplicar las buenas prácticas de manufactura ( GMP's); registrar los datos del personal capacitado en la siguiente tabla:

#### CALIFICACIÓN DEL PERSONAL

DATOS DEL OPERARIO	
NOMBRE:	
DÉPARTAMENTO	
NÚMERO DE NOMINA	
PUESTO	

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ACTIVIDAD	Cumple Si/No	Verificado por:	Fecha:
Conoce y aplica los PNO's de operación			
Conoce y aplica los PNO's de limpieza			
Conoce como actuar en caso de emergencia			
Conoce como realizar ajustes			
Cursos de buenas practicas de fabricación o equivalente			
Se le ha realizado un examen médico			

15.0 ANEXOS

**ANEXO 1**

**CUESTIONARIO DE INSTRUCCIONES DE TRABAJO PARA LA CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA**

1.0 CISTERNA DE ALMACENAMIENTO					
Descripción de Componentes	Especificaciones	Observaciones	Verifico	Cumple Si / No	Fecha
Material de construcción	Mampostería Paredes metálicas Tanque enterrado Fierro Cobre Asbesto Acero galvanizado Acero inoxidable Fofo				
Dimensiones de la cisterna	$L \times A \times H$ L= longitud A= altura H= ancho  5.65m x 2.15 m x 2.65 m =  32.1 m3				
Acabado sanitario	❖ Epóxica ❖ Poliuretano ❖ Vinílica plastificada ❖ PVC				
Curva sanitaria	El radio de las curvas sanitarias debe permitir la fácil limpieza.				
Compuerta	Deberá estar a paño con la superficie interna de la cisterna				
Flotador	El material sanitario. ❖ PVC alta densidad neutra ❖ Acero inoxidable 304				

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

2.0 FILTRO DE CARBON ACTIVADO					
Descripción de Componentes	Especificaciones	Observaciones	Verifico	Cumple SI / No	Fecha
Tubería	Acero inoxidable 304 L con acabado electropulido mínimo de 180 gritt.				
Ø de la Tubería	¾. 1 ½ in				
Válvulas	Todas las válvulas del sistema deberán de ser tipo sanitario de diafragma y de acero inoxidable 316 L				
Manómetros	Deberán ser de material de acero inoxidable 316 L				
Bombas	Se deberá tener los reportes y/o certificados de las pruebas de arranque y operación del equipo.				
Acabado interior	Debe ser de material sanitario no corrosivo <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Vulcanizado (neopreno) con material sanitario</li> <li>❖ Fibra de vidrio</li> <li>❖ Acero al carbón</li> <li>❖ Acero galvanizado</li> </ul>				
Acabado exterior	Material sanitario no corrosivo				
Piernas muertas	El sistema no deberá tener tramos de tubería que impida el flujo de fluido de no más de 6 diámetros de longitud de tubería ya que esto propicia el estancamiento				
Pendientes	El circuito de distribución debe asegurar la completa drenabilidad por lo que las pendientes deben cumplir con un mínimo del 1%.				
Uniones	Se debe inspeccionar todas las uniones y deberán estar permanentemente identificadas.				
Soportes	El circuito de distribución debe tener soportes en la tubería cada 3 m. Para evitar la formación de pendientes.				
Limpieza y pasivación	Es necesario contar con el procedimiento para la limpieza y pasivación antes de su ejecución. Ver calificación de Instalación				
Drenabilidad	El circuito de distribución del sistema de agua es drenable al 100%				
Prueba hidrostática	El sistema debe ser hermético a 1.5 veces la presión de trabajo, por un periodo mínimo de 2 horas.				

### 3.0 COLUMNA DE RESINA CATIONICA I

Descripción de Componentes	Especificaciones	Observaciones	Verifico	Cumple SI / No	Fecha
Acabado interno	Debe ser de material sanitario no corrosivo ❖ Vulcanizado (neopreno) con material sanitario ❖ Fibra de vidrio ❖ Acero al carbón ❖ Acero galvanizado				
Acabado externo	Tipo sanitario no corrosivo				
Piernas muertas	El sistema no deberá tener tramos de tubería que impida el flujo de fluido de no más de 6 diámetros de longitud de tubería ya que esto propicia el estancamiento				
Ø de las tuberías	¾. 1 ¼ in				
Pendientes	El circuito de distribución debe asegurar la completa drenabilidad por lo que las pendientes deben cumplir con un mínimo del 1%.				
Uniones	Se debe inspeccionar todas las uniones y deberán estar permanentemente identificadas.				
Soportes	El circuito de distribución debe tener soportes en la tubería cada 3 m. Para evitar la formación de pendientes.				
Limpieza y pasivación	Es necesario contar con el procedimiento para la limpieza y pasivación antes de su ejecución. Ver calificación de Instalación				
Drenabilidad	El circuito de distribución del sistema de agua es drenable al 100%				
Prueba hidrostática	El sistema debe ser hermético a 1.5 veces la presión de trabajo, por un periodo mínimo de 2 horas.				

**4.0 COLUMNA DE RESINA ANIONICA I**

Descripción Componentes	de	Especificaciones	Observaciones	Verifico	Cumple SI/No	Fecha
Acabado interno		Debe ser de material sanitario no corrosivo ❖ Vulcanizado (neopreno) con material sanitario ❖ Fibra de vidrio ❖ Acero al carbón ❖ Acero galvanizado				
Acabado externo		Tipo sanitario no corrosivo				
Piernas muertas		El sistema no deberá tener tramos de tubería que impida el flujo de fluido de no más de 6 diámetros de longitud de tubería ya que esto propicia el estancamiento				
Ø de las tuberías		¾, 1 ½ in				
Pendientes		El circuito de distribución debe asegurar la completa drenabilidad por lo que las pendientes deben cumplir con un mínimo del 1%.				
Uniones		Se debe inspeccionar todas las uniones y deberán estar permanentemente identificadas.				
Soportes		El circuito de distribución debe tener soportes en la tubería cada 3 m. Para evitar la formación de pendientes.				
Limpieza y pasivación		Es necesario contar con el procedimiento para la limpieza y pasivación antes de su ejecución. Ver calificación de instalación				
Drenabilidad		El circuito de distribución del sistema de agua es drenable al 100%				
Prueba hidrostática		El sistema debe ser hermético a 1.5 veces la presión de trabajo, por un periodo mínimo de 2 horas.				



**5.0 COLUMNA DE RESINA MIXTA I**

Descripción de Componentes	Especificaciones	Observaciones	Verifico	Cumple SI / No	Fecha
Acabado interno	Debe ser de material sanitario no corrosivo ❖ Vulcanizado (neopreno) con material sanitario ❖ Fibra de vidrio ❖ Acero al carbón ❖ Acero galvanizado				
Acabado externo	Tipo sanitario no corrosivo				
Piernas muertas	El sistema no deberá tener tramos de tubería que impida el flujo de fluido de no más de 6 diámetros de longitud de tubería ya que esto propicia el estancamiento				
Ø de las tuberías	¾. 1 ½ in				
Pendientes	El circuito de distribución debe asegurar la completa drenabilidad por lo que las pendientes deben cumplir con un mínimo del 1%.				
Uniones	Se debe inspeccionar todas las uniones y deberán estar permanentemente identificadas.				
Soportes	El circuito de distribución debe tener soportes en la tubería cada 3 m. Para evitar la formación de pendientes.				
limpieza y pasivación	Es necesario contar con el procedimiento para la limpieza y pasivación antes de su ejecución. Ver calificación de Instalación				
Drenabilidad	El circuito de distribución del sistema de agua es drenable al 100%				
Prueba hidrostática	El sistema debe ser hermético a 1.5 veces la presión de trabajo, por un periodo mínimo de 2 horas.				

Descripción de Componentes	de Especificaciones	Observaciones	Verifico	Cumple Si / No	Fecha
<b>6.0 COLUMNA DE RESINA CATIONICA II</b>					
Acabado interno	Debe ser de material sanitario no corrosivo ❖ Vulcanizado (neopreno) con material sanitario ❖ Fibra de vidrio ❖ Acero al carbón ❖ Acero galvanizado				
Acabado externo	Tipo sanitario no corrosivo				
Piernas muertas	El sistema no deberá tener tramos de tubería que impida el flujo de fluido de no más de 6 diámetros de longitud de tubería ya que esto propicia el estancamiento				
Ø de las tuberías	¾, 1 ½ in				
Pendientes	El circuito de distribución debe asegurar la completa drenabilidad por lo que las pendientes deben cumplir con un mínimo del 1%.				
Uniones	Se debe inspeccionar todas las uniones y deberán estar permanentemente identificadas.				
Soportes	El circuito de distribución debe tener soportes en la tubería cada 3 m. Para evitar la formación de pendientes.				
Limpieza y pasivación	Es necesario contar con el procedimiento para la limpieza y pasivación antes de su ejecución. Ver calificación de Instalación				
Drenabilidad	El circuito de distribución del sistema de agua es drenable al 100%				
Prueba hidrostática	El sistema debe ser hermético a 1.5 veces la presión de trabajo, por un periodo mínimo de 2 horas.				

**7.0 COLUMNA DE RESINA ANIONICA II**

Descripción de Componentes	de Especificaciones	Observaciones	Cumple si/no	Verifico	Fecha
Acabado interno	Debe ser de material sanitario no corrosivo <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Vulcanizado (neopreno) con material sanitario</li> <li>❖ Fibra de vidrio</li> <li>❖ Acero al carbón</li> <li>❖ Acero galvanizado</li> </ul>				
Acabado externo	Tipo sanitario no corrosivo				
Piernas muertas	El sistema no deberá tener tramos de tubería que impida el flujo de fluido de no más de 6 diámetros de longitud de tubería ya que esto propicia el estancamiento				
Ø de las tuberías	¾, 1 ½ in				
Pendientes	El circuito de distribución debe asegurar la completa drenabilidad por lo que las pendientes deben cumplir con un mínimo del 1%.				
Uniones	Se debe inspeccionar todas las uniones y deberán estar permanentemente identificadas.				
Soportes	El circuito de distribución debe tener soportes en la tubería cada 3 m. Para evitar la formación de pendientes.				
Limpieza y pasivación	Es necesario contar con el procedimiento para la limpieza y pasivación antes de su ejecución. Ver calificación de Instalación				
Drenabilidad	El circuito de distribución del sistema de agua es drenable al 100%				
Prueba hidrostática	El sistema debe ser hermético a 1.5 veces la presión de trabajo, por un periodo mínimo de 2 horas.				

**8.0 COLUMNA DE RESINA MIXTA II**

Descripción de Componentes	de Especificaciones	Observaciones	Verifico	Cumple sí/no	Fecha
Acabado interno	Debe ser de material sanitario no corrosivo ❖ Vulcanizado (neopreno) con material sanitario ❖ Fibra de vidrio ❖ Acero al carbón ❖ Acero galvanizado				
Acabado externo	Tipo sanitario no corrosivo				
Piernas muertas	El sistema no deberá tener tramos de tubería que impida el flujo de fluido de no más de 6 diámetros de longitud de tubería ya que esto propicia el estancamiento				
Ø de las tuberías	¾. 1 ½ in				
Pendientes	El circuito de distribución debe asegurar la completa drenabilidad por lo que las pendientes deben cumplir con un mínimo del 1%.				
Uniones	Se debe inspeccionar todas las uniones y deberán estar permanentemente identificadas.				
Soportes	El circuito de distribución debe tener soportes en la tubería cada 3 m. Para evitar la formación de pendientes.				
limpieza y pasivación	Es necesario contar con el procedimiento para la limpieza y pasivación antes de su ejecución. Ver calificación de Instalación				
Drenabilidad	El circuito de distribución del sistema de agua es drenable al 100%				
Prueba hidrostática	El sistema debe ser hermético a 1.5 veces la presión de trabajo, por un periodo mínimo de 2 horas.				

Descripción de Componentes	Especificaciones	Observaciones	Verifico	Cumple Si / No	Fecha
<b>9.0 TANQUE DE DISTRIBUCION</b>					
Dimensiones	L X A X H = m3 L= longitud A= altura H= ancho				
Material	El material de fabricación del tanque debe ser de acero inoxidable 316 L				
Chaqueta	Debe ser hermética a 1.5 veces de trabajo para la cual fue diseñado, por un periodo mínimo de 2 horas.				
Filtro de Venteo	Debe contar con un filtro de venteo de 0.2 $\mu$ , hidrofóbico que puede ser sanitizable en el sitio.				
Limpieza y pasivación	Es necesario contar con el procedimiento para la limpieza y pasivación antes de su ejecución. Ver calificación de instalación				

**10.0 RED DE DISTRIBUCION**

**Todas las área de producción, Control físicoquímico y Microbiológico**

Descripción de Componentes	Especificaciones	Observaciones	Verifico	Cumple si/no	Fecha
Piernas muertas	El sistema no deberá tener tramos de tubería que impida el flujo de fluido de no más de 6 diámetros de longitud de tubería ya que esto propicia el estancamiento				
Pendientes	El circuito de distribución debe asegurar la completa drenabilidad por lo que las pendientes deben cumplir con un mínimo del 1%.				
Soldaduras	Se debe inspeccionar todas las soldaduras y deberán estar permanentemente identificadas.				
Ø de las tuberías	¾, 1 ½ in				
Soportes	El circuito de distribución debe tener soportes en la tubería cada 3 m. Para evitar la formación de pendientes.				
Limpieza y pasivación	Es necesario contar con el procedimiento para la limpieza y pasivación antes de su ejecución. Ver calificación de Instalación				
Drenabilidad	El circuito de distribución del sistema de agua es drenable al 100%				
Prueba hidrostática	El sistema debe ser hermético a 1.5 veces la presión de trabajo, por un periodo mínimo de 2 horas.				
Velocidad	1.5 a 2.5 m/s				

**ANEXO 2**

**INFORMACION TECNICA**

Llenar toda la información técnica de acuerdo al siguiente formato:

INFORMACIÓN TÉCNICA DE OPERACIÓN	CODIGO	ACTUALIZADO	APROBADO	CUMPLE SINO
<b>CISTERNA DE ALMACENAMIENTO</b>				
Procedimiento de operación				
Procedimiento de mantenimiento				
Procedimiento de limpieza				
Procedimiento de sanitización				
<b>FILTRO DE CARBON ACTIVADO</b>				
Procedimiento de operación				
Procedimiento de mantenimiento				
Procedimiento de sanitización				
Procedimiento de limpieza				
<b>INTERCAMBIO IONICO I</b>				
Procedimiento de operación				
Procedimiento de mantenimiento				
Procedimiento de sanitización				
Procedimiento de limpieza				
<b>INTERCAMBIO IONICO II</b>				
Procedimiento de operación				
Procedimiento de mantenimiento				
Procedimiento de sanitización				
Procedimiento de limpieza				

INFORMACIÓN TÉCNICA DE OPERACIÓN	DE	CODIGO	ACTUALIZADO	APROBADO	CUMPLE S/NO
<b>TANQUE DE DISTRIBUCION</b>					
Procedimiento de operación					
Procedimiento de mantenimiento					
Procedimiento de sanitización					
Procedimiento de limpieza					
<b>RED DE DISTRIBUCION</b>					
Procedimiento de operación					
Procedimiento de mantenimiento					
Procedimiento de sanitización					
Procedimiento de limpieza					

**ANEXO 3**

**DEFINICIONES Y ABREVIATURAS**

<b>DEFINICIONES Y/O ABREVIATURAS</b>	
IQ (CI):	Calificación de instalación
OQ (CO):	Calificación de operación
PQ (CD):	Calificación de desempeño
GMP's	Buenas practicas de manufactura
PNO's	Procedimiento normalizado de operación
IT	Instrucciones de trabajo
UV:	Ultravioleta (radiaciones)
IR:	Infrarrojo (radiaciones)
<b>INSTRUMENTOS CRITICOS:</b>	Son aquellos instrumentos que repercuten en la calidad del producto y/o proceso.
<b>INSTRUMENTOS NO CRITICOS:</b>	Son aquellos instrumentos que no repercuten en la calidad del producto y/o proceso.
<b>GUÁRDAS</b>	Componentes de protección
<b>PROTOCOLO:</b>	Documentos donde se establecen los planes de lo que se va a realizar
<b>CALIBRACIÓN:</b>	Es la verificación de la exactitud funcional de un instrumento por comparación con un estándar de referencia para confirmar, detectar, correlacionar, reportar o eliminar mediante un ajuste de cualquier variación en la exactitud del instrumento.
∅	Diámetro interno
<b>Intercambio iónico</b>	Proceso de remoción de aniones o cationes específicos disueltos en el agua, a través de su reemplazo por aniones o cationes provenientes de un medio de intercambio, natural o sintético, con el que se pone en contacto.



### 16.0 REPORTE DE DESVIACIONES DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACION

Documentar todas las discrepancias o variaciones encontradas durante la calificación de instalación incluir todos los detalles fuera de especificación.

REFERENCIA

ANOMALIA / VARIACIÓN

RESOLUCIÓN

REALIZO: \_\_\_\_\_ VERIFICO: \_\_\_\_\_ APROBO: \_\_\_\_\_  
FECHA: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## 17.0 CALIFICACIÓN Y APROBACIÓN

Verificar que todos los requerimientos de este protocolo son completados, recopilados y agregados.

Verificar que todas las correcciones y desviaciones son documentadas, aprobadas y anexadas a este protocolo.

Todos los detalles de calificación de instalación sean realizados y fundamentados para su aceptación.

SI CUMPLE \_\_\_\_\_ NO CUMPLE \_\_\_\_\_

REALIZO: \_\_\_\_\_ VERIFICO: \_\_\_\_\_ APROBO: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

## 18.0 OBSERVACIONES Y / O SUGERENCIAS

En este punto se hace las recomendaciones necesarias para poder mejorar las condiciones adecuadas del equipo.

---

---

---

---

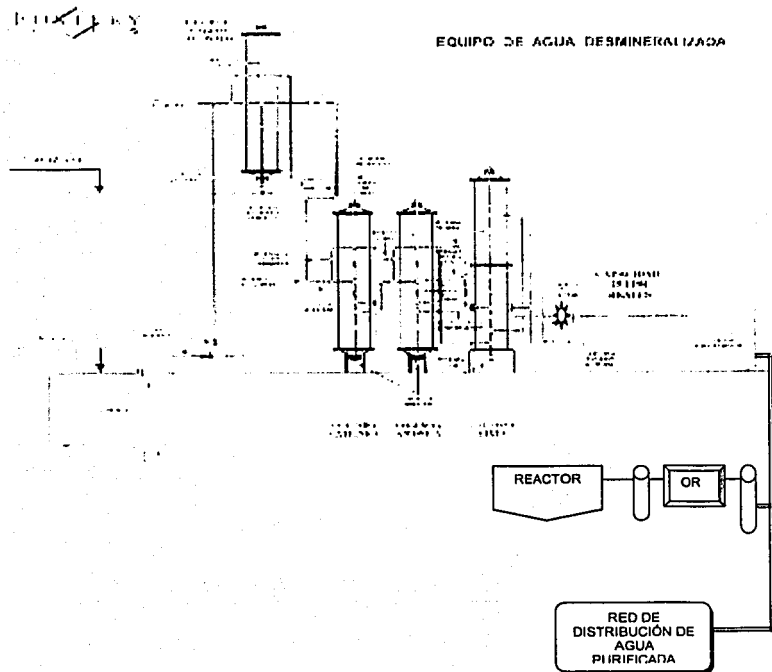
---

---

---

---

ANEXO. DIAGRAMA DE DISEÑO DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA POR  
DESMINERALIZACIÓN Y OSMOSIS INVERSA PARA FABRICACIÓN DE  
INYECTABLES



☼ LAMPARA UV

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **XI.- RESULTADOS**

### **10.2.-PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION DE OPERACION DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA POR DESMINERALIZACIÓN (INTERCAMBIO IONICO)**

#### **TABLA DE CONTENIDO**

- 1.0 OBJETIVO**
- 2.0 ALCANCE**
- 3.0 RESPONSABILIDAD**
- 4.0 INTRODUCCIÓN**
- 5.0 CALIFICACION DE OPERACIÓN DE LOS ELEMENTOS DEL SISTEMA**
  - 5.1 PROGRAMA DE CALIFICACION DE OPERACION**
  - 5.2 VERIFICACION DE OPERACIÓN DE LOS COMPONENTES DEL SISTEMA**
  - 5.3 VERIFICACION DE OPERACIÓN DEL SISTEMA DE SEGURIDAD**
  - 5.4 REVISION DE LA DOCUMENTACION TECNICA**
  - 5.5 CALIFICACION DE PERSONAL**
- 6.0 REPORTE DE DESVIACIONES DE LA CALIFICACION DE OPERACIÓN**
- 7.0 OBSERVACIONES**
- 8.0 DICTAMEN**
- 9.0 REVALIDACION**
- 10.0CONTROL DE CAMBIOS**
- 11.0ANEXOS**
  - 11.1PANEL DE CONTROL DE LAS BOMBAS DEL SISTEMA DE AGUA**

## 1.0 OBJETIVO

- Establecer los criterios de aceptación y las pruebas necesarias para la Calificación de Operación de los equipos del sistema de agua purificada conforme a las especificaciones de diseño.
- Demostrar que cada uno de los equipos del sistema de agua purificada operan conforme a las especificaciones del fabricante

## 2.0 ALCANCE

Este protocolo aplica a todos y a cada uno de los equipos del sistema de agua purificada obtenida por desmineralización para la industria químico farmacéutica.

## 3.0 RESPONSABILIDAD

El área de validación es responsable de emitir y reportar la calificación de operación de equipos de producción.

Es responsabilidad del Gerente y/o Jefe del área de producción facilitar las condiciones para aplicar este protocolo en los equipos del sistema de agua purificada.

Es responsabilidad del Gerente y/o Jefe del área de producción proporcionar todos los procedimientos normalizados de operación (PNO's)

## 4.0 INTRODUCCION

La calificación de operación es un programa de pruebas que está dirigido a determinar si el equipo, unidad o sistema en calificación cumple con los requerimientos operacionales de diseño según lo especificado, además nos proporcionan la confianza de que el proceso es efectivo. Los controles del sistema son ajustados durante esta fase de ensayo y la realización de la prueba o ensayo son encaminados para verificar que el sistema opera de acuerdo con las especificaciones de diseño, para asegurar que el producto en proceso posea los requerimientos de calidad especificados.

Durante la calificación de operación el agua que permanece en el sistema de tratamiento, sin embargo el agua no es utilizada para la distribución a las áreas de producción.

### PUNTOS PARA REALIZAR LA CALIFICACION OPERACIONAL

Verificación de controles.

Verificación de alarmas críticas.

Verificación de dispositivos de seguridad.

Verificación de la funcionalidad de instrumentos del sistema.

Verificación de la falla de energía.

Verificación de la funcionalidad de los componentes del sistema.

Verificación de la capacidad operacional

Verificación de la sanitización o limpieza del sistema.

Lista de instrumentos de pruebas o referencia y la documentación de su calibración.

## 5.0 CALIFICACION DE OPERACIÓN DE LOS ELEMENTOS DEL SISTEMA

### 5.1 PROGRAMA DE CALIFICACIÓN DE OPERACION

Realizar la calificación del sistema un día por mes en un periodo de 3 semanas

PERIODO	1er semana	2do semana	3er semana
SISTEMA			
Cisterna			
Filtro de carbón activado			
Sistema de Intercambio iónico I y II (columna catiónica, aniónica y mixta			
Tanque de Almacenamiento			
Red de distribución			

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 5.2 VERIFICACION DE OPERACIÓN DE LOS COMPONENTES DEL SISTEMA

5.2.1 Cisterna					
Componente	Especificaciones	Método de prueba para evaluar el funcionamiento	Verifico	Cumple Si/No	Fecha
La bomba de la cisterna.	La bomba se activa correctamente	Accionar el botón correspondiente			
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
5.2.2 Filtro de carbón activado					
Cantidad de carbón activado	537.7 Litros (19 pies cúbicos)	Verificar visual y físicamente			
Tiempo de retrolavado	10 minutos	Verificar visual y físicamente			
Volumen de agua de retrolavado	410 lts ( 108 galones)	Verificar visual y físicamente			
Presión de operación	4.0 Kg/cm <sup>2</sup>	Verificar visual y físicamente			
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
5.2.3 Columna catiónica I (Equipo 1)					
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
Presión máxima de operación	4 Kg / cm <sup>2</sup>	Verificar visual y físicamente			
Tiempo de Retrolavado.	10 minutos	Verificar visual y físicamente			
Agua de retrolavado	400 litros ( 106 galones)	Verificar visual y físicamente			
Enjuagado lento					
Tiempo	30 minutos	Verificar visual y físicamente			
Agua de enjuagado lento	450 lts (120 galones)	Verificar visual y físicamente			

**Enjuagado rápido**

**5.2.3 Columna catiónica I**

Componente	Especificaciones	Método de prueba para evaluar funcionamiento	Verifico	Cumple Si/No	Fecha
Tiempo mínimo	10 minutos	Verificar visual y físicamente			
Agua de enjuagado rápido	454 litros (120 galones)	Verificar visual y físicamente			
<b>Sistema de regeneración</b>					
Regenerante	Ácido clorhídrico	Verificar visual y físicamente			
Kilogramos por pie cúbico de resina	7.6 Kg / ft <sup>3</sup> (16.7 lbs/ft <sup>3</sup> )	Verificar visual y físicamente			
Total requerido por cada regeneración	60.8 Kg (133.6 lbs)	Verificar visual y físicamente			
<b>Acido requerido</b>					
Equivalente	52.8 lts ( 14 galones ) al 30%	Verificar visual y físicamente			
Tiempo de introducción	20-30 min.	Verificar visual y físicamente			
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
Presión máxima de operación	4 Kg / cm <sup>2</sup>	Verificar visual y físicamente			
Capacidad en litros de la columna	20,000 litros (82.5 Kg)	Verificar visual y físicamente			
Tiempo de Retrolavado.	10 minutos	Verificar visual y físicamente			
Agua de retrolavado	200 litros ( 53 galones)	Verificar visual y físicamente			
<b>Enjuagado lento</b>					
Tiempo	30 minutos	Verificar visual y físicamente			
Agua de enjuagado lento	285 lts (75 galones)	Verificar visual y físicamente			
<b>Enjuagado rápido</b>					
Tiempo mínimo	10 minutos	Verificar visual y físicamente			
Agua de enjuagado rápido	283 litros (75 galones)	Verificar visual y físicamente			
<b>Sistema de regeneración de intercambio aniónico</b>					
Regenerante	Carbonato de sodio	Verificar visual y físicamente			
Kilogramos por pie cúbico de resina	2.0 Kg / ft <sup>3</sup> (4.6 lbs/ft <sup>3</sup> )	Verificar visual y físicamente			
Total requerido por cada regeneración	10.0 Kg (22.5 lbs)	Verificar visual y físicamente			



**5.2.4 Columna aniónica I**

Componente	Especificaciones	Método de prueba para evaluar el funcionamiento	Verifico	Cumple Si/No	Fecha
<b>Acido requerido</b>					
Tiempo de introducción	60 min.	Verificar visual y físicamente			
Concentración del ácido en contacto con la resina	10% se succiona directamente al tanque al 30%	Verificar visual y físicamente			
Temperatura del regenerante	ambiente	Verificar visual y físicamente			
<b>Introducción del regenerante</b>					
Agua de dilución	decaionizada	Verificar visual y físicamente			
Cantidad de agua	178 litros	Verificar visual y físicamente			
<b>5.2.5 Columna mixta I</b>					
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
Tiempo de retrolavado	20 minutos	Verificar visual y físicamente			
<b>Sistema de regeneración de la columna mixta</b>					
Regenerante	Sosa cáustica al 50% y ácido clorhídrico (Muriático)	Verificar visual y físicamente			
Kilogramos por pie cúbico de resina	10 Kg de sosa al 50 % en 30 L de agua desmineralizada y 5 L de ácido clorhídrico	Verificar visual y físicamente			

**5.2.5 Columna mixta I**

Componente	Especificaciones	Método de prueba para evaluar funcionamiento	Verifico	Cumple Si/No	Fecha
<b>Regeneración de la columna mixta.</b>					
Tiempo de regeneración	45 minutos	Verificar visual y físicamente			
Enjuague lento	45 minutos	Verificar visual y físicamente			
Enjuague rápido	15 minutos	Verificar visual y físicamente			
Tiempo de introducción	5-10 min.	Verificar visual y físicamente			
<b>5.2.6 Columna cationica II (Equipo 2)</b>					
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
Tiempo de Retrolavado.	10 minutos	Verificar visual y físicamente			
Agua de retrolavado	400 litros ( 106 galones)	Verificar visual y físicamente			
<b>Enjuagado lento</b>					
Tiempo	30 minutos	Verificar visual y físicamente			
Agua de enjuagado lento	450 lts (120 galones)	Verificar visual y físicamente			
Enjuagado rápido		Verificar visual y físicamente			
Tiempo mínimo	10 minutos	Verificar visual y físicamente			
Agua de enjuagado rápido	454 litros (120 galones)	Verificar visual y físicamente			

5.2.6 Columna catiónica II (Equipo 2)					
Componente	Especificaciones	Método de prueba para evaluar funcionamiento	de Verifico	Cumple Si/No	Fecha
<b>Sistema de regeneración</b>					
Regenerante	Ácido Clorhídrico	Verificar visual y físicamente			
Kilogramos por pie cúbico de resina	7.6 Kg / ft <sup>3</sup> (16.7 lbs/ ft <sup>3</sup> )	Verificar visual y físicamente			
Total requerido por cada regeneración	60.8 Kg (133.6 lbs)	Verificar visual y físicamente			
<b>Ácido requerido</b>					
Equivalente	52.8 litros (14 galones al 30%)	Verificar visual y físicamente			
Tiempo de introducción	20-30 min.	Verificar visual y físicamente			
<b>5.2.7 Columna aniónica II (equipo 2)</b>					
Presión máxima de operación	4 Kg / cm <sup>2</sup>	Verificar visual y físicamente			
Tiempo de Retrolavado.	10 minutos	Verificar visual y físicamente			
Agua de retrolavado	200 litros ( 53 galones)	Verificar visual y físicamente			
<b>Enjuagado lento</b>					
Tiempo	30 minutos	Verificar visual y físicamente			
Agua de enjuagado lento	285 lts (75 galones)	Verificar visual y físicamente			
<b>Enjuagado rápido</b>					
Tiempo mínimo	10 minutos	Verificar visual y físicamente			
Agua de enjuagado rápido	283 litros (75 galones)	Verificar visual y físicamente			

<b>5.2.7 Columna aniónica II (equipo 2)</b>					
<b>Componente</b>	<b>Especificaciones</b>	<b>Método de prueba para evaluar el funcionamiento</b>	<b>Verifico</b>	<b>Cumple SI/No</b>	<b>Fecha</b>
<b>Sistema de regeneración de intercambio aniónico</b>					
Regenerante	Carbonato de sodio	Verificar visual y físicamente			
Kilogramos por pie cúbico de resina	2.0 Kg / ft <sup>3</sup> (4.6 lbs/ ft <sup>3</sup> )	Verificar visual y físicamente			
Total requerido por cada regeneración	10.0 Kg (22.5 lbs)	Verificar visual y físicamente			
<b>5.2.8 Columna mixta II (equipo 2)</b>					
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
Tiempo de retrolavado	20 minutos				
<b>Sistema de regeneración de la columna mixta</b>					
Regenerante	Sosa cáustica al 50% y ácido clorhídrico (Muriático)	Verificar visual y físicamente			
Kilogramos por pie cúbico de resina	10 Kg de sosa al 50 % en 30 L de agua desmineralizada y 5 L de ácido clorhídrico	Verificar visual y físicamente			
<b>Regeneración de la columna mixta.</b>					
Tiempo de regeneración	45 minutos	Verificar visual y físicamente			
Enjuague lento	45 minutos	Verificar visual y físicamente			
Enjuague rápido	15 minutos	Verificar visual y físicamente			
Tiempo de introducción	5-10 min.	Verificar visual y físicamente			

**5.2.9 Flujómetros**

Componente	Especificaciones	Método de prueba para evaluar el funcionamiento	Verifico	Cumple Si/No	Fecha
Flujómetro	Funciona correctamente.	Verificar visual y físicamente			

**5.2.10 Filtros**

Filtros	Se encuentra funcionando correctamente.	Verificar visual y físicamente			
---------	---	--------------------------------	--	--	--

**5.2.11 Tanque de Almacenamiento**

Bomba 1 y 2 del tanque de distribución	Las bombas funcionan correctamente.	Se accionan al oprimir el botón de agua de procesos (ver anexo)			
Sensor de temperatura	Funciona correctamente.	Verificar visual y físicamente			
Conductímetro	Funciona correctamente	Utilizar soluciones estándar para conductividad			
Alarma auditiva	Se acciona cuando la conductividad del agua purificada se encuentra fuera de especificaciones (<1.25 $\mu$ S/cm)	Poner en contacto el sensor con el estándar de 10 $\mu$ S/cm			

**5.2.12 Red de distribución Cremas y Supositorios**

Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
----------	--	--	--	--	--

**5.2.13 Líquidos Orales Mezcladora 1**

Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
----------	--	--	--	--	--

<b>5.2.14 Líquidos Orales marmita</b>					
<b>Componente</b>	<b>Especificaciones</b>	<b>Método de prueba para evaluar funcionamiento</b>	<b>de Verifico</b>	<b>Cumple SI/No</b>	<b>Fecha</b>
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
<b>5.2.15 Líquidos Orales lavadora mapiza</b>					
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
<b>5.2.16 Sólidos Orales Glatt</b>					
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
<b>5.2.17 Sólidos Orales grageas Peiligrini</b>					
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
<b>5.2.18 Inyectables lavadora de ampolletas Bosch</b>					
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
<b>5.2.19 Inyectables Osmosis Inversa</b>					
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
<b>5.2.20 Inyectables Tarja</b>					
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
<b>5.2.21 Cefalosporinicos inyectables (lavadora de frascos Bosch)</b>					
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			

5.2.22 Cefalosporinicos Inyectables (Tarja)					
Componente	Especificaciones	Método de prueba para evaluar funcionamiento	Verifico	Cumple SI/No	Fecha
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
5.2.23 Control químico					
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
5.2.24 Hormonales					
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
5.2.25 Control microbiológico					
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			
5.2.26 Almacén					
Válvulas	Las válvulas del sistema controlan el flujo correctamente.	Girar cada una de las estaciones de la perilla			

### 5.3 VERIFICACION DE OPERACIÓN DE LOS SISTEMAS DE SEGURIDAD

Verificar el funcionamiento de los sistemas de alarma con que cuenta el sistema En cada caso simular las condiciones para evaluar el funcionamiento de cada alarma y describir el procedimiento correspondiente

#### *Críterios de Aceptación*

Los sensores de alto y bajo nivel del tanque de distribución operan al arranque y paro del sistema de ionización. ( Se realizaron las pruebas de emergencia por triplicado)

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Tanque de distribución					
Componente	Especificaciones	Método de prueba para evaluar el funcionamiento	Verifico	Cumple Si/No	Fecha
Alarma de bajo nivel	Funciona correctamente	Vaciar el tanque de alimentación por medio de la válvula de drenado.			
Alarma de alto nivel	Funciona correctamente	Llenar el tanque hasta que la alarma de alto nivel del control neumático de la válvula de activación cierre con paro del sistema de intercambio iónico.			
Sensor de temperatura	La alarma auditiva se acciona cuando la temperatura se encuentra fuera de especificaciones(60-70°C)	Utilizar agua fría y caliente para realizar prueba			
Sistema eléctrico	Funciona correctamente	Simular una falla de bomba de circulación desconectando su interruptor.			

#### 5.4 REVISION DE LA DOCUMENTACION TECNICA

Revisar la siguiente documentación técnica especialmente: Protocolo de Calificación de Instalación aprobado además de todos los procedimientos de operación; limpieza; sanitización anexar copia de la lista del programa de control.

#### Criterio de Aceptación

Toda la documentación técnica, instrucciones de operación, datos de protocolos de operación y documentos de verificación debiera ser completa y actualizada para poder ser llenada en el siguiente formato:



Nombre del procedimiento				
Código del PNO's	Referencia	Fecha de vigencia	Fecha de emisión	Localización
Revisión	Actualizado disponible SI / No	y Cumple SI / No	Verificó	Fecha

### 5.5 CALIFICACION DE PERSONAL

Realizar la calificación de personal que opera el sistema de tratamiento de agua purificada de acuerdo al Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) correspondiente

### 6.0 REPORTE DE DESVIACIONES DE LA CALIFICACIÓN DE OPERACION

En este punto se describen en breve las anomalías o desviaciones que presente la maquinaria clave en el momento de estar realizando la Calificación de Operación, así también se menciona la fecha probable de la solución al problema o corrección.

Descripción de la desviación o problema	Acción correctiva a la desviación o problema	Fecha probable a la corrección de la desviación

REALIZO: \_\_\_\_\_ VERIFICO: \_\_\_\_\_ APROBO: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

- > N / E= No Especifica
- > N / A= No Aplica

## 7.0 OBSERVACIONES

---

---

---

---

---

## 8.0 DICTAMEN

Realizar la conclusión específica del sistema de operación

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## 9.0 REVALIDACION

La revalidación se llevara acabo al termino de 5 años siempre y cuando el registro de control de cambio realizado al sistema lo considere.

## 10.0 CONTROL DE CAMBIOS

En caso de realizar cambios en el sistema, el responsable de la Validación del Sistema de Agua deberá evaluar el cambio para determinar si procede a realizar una revalidación. El registro de control de cambios se llenara en el siguiente formato:

Fecha en que se realizó el cambio	Cambio realizado	Observaciones	Revalidación SI / No	Firma del Responsable

**11.0 Anexo**

**11.1 PANEL DE CONTROL DE LAS BOMBAS DEL SISTEMA DE AGUA**

Panel de control	Método de prueba para evaluar el funcionamiento	Cumple Sí / No	Realizó	Verificó	Fecha
1.0 Extracción	La bomba se activa correctamente				
2.0 Bomba contra incendio 1	La bomba se activa correctamente				
3.0 Bomba contra incendio 2	La bomba se activa correctamente				
4.0 Bombas para recircular en equipos (B/E1 OF B/E2 )	La bomba se activa correctamente				
5.0 Bombas para agua procesos ( B1 OF B2 )	La bomba se activa correctamente				
6.0 Bomba para agua potable ( B1 OF B2 )	La bomba se activa correctamente				

## **X. RESULTADOS**

### **10.3.-CALIFICACIÓN DEL DESEMPEÑO DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA POR DESMINERALIZACIÓN (INTERCAMBIO IONICO)**

#### **TABLA DE CONTENIDO**

- 1.0 OBJETIVO
- 2.0 ALCANCE
- 3.0 RESPONSABILIDADES
- 4.0 INTRODUCCIÓN
- 5.0 DESARROLLO DE ACTIVIDADES
  - 5.1 PROGRAMA DE MUESTREO
  - 5.2 METODO DE MUESTREO
  - 5.3 CALIFICACION DEL PERSONAL INVOLUCRADO
  - 5.4 PRUEBAS DE LABORATORIO
  - 5.5 RESULTADOS
- 6.0 RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIONES
- 7.0 CONCLUSIONES
- 8.0 OBSERVACIONES
- 9.0 REVALIDACION
- 10.0 CONTROL DE CAMBIOS
- 11.0 ANEXOS

## 1.0 OBJETIVO

- Establecer las pruebas y los criterios de aceptación necesarios para la Calificación de Desempeño del sistema de agua purificada conforme a las especificaciones de diseño.
- El objetivo del desarrollo del presente protocolo es obtener datos necesarios que garanticen la evaluación del desempeño del sistema de agua purificada.
- Demostrar que el sistema produce consistentemente agua purificada de la calidad deseada, cumpliendo con los criterios descritos en el presente protocolo cuando es operado de acuerdo a los PNO's que apliquen al sistema.

## 2.0 ALCANCE

Este protocolo aplica a todos y a cada uno de los sistemas de agua purificada obtenida por desmineralización aplicable en la industria farmacéutica.

## 3.0 RESPONSABILIDADES

- El área de validación es responsable de emitir y reportar la calificación de desempeño del sistema de tratamiento de agua purificada
- Es responsabilidad del Gerente y/o Jefe del área de producción facilitar las condiciones para llevar a cabo la calificación de desempeño del sistema de tratamiento de agua purificada.
- El área de control de calidad y el departamento de microbiología es responsable de proporcionar los resultados de análisis de las muestras empleadas para la calificación de desempeño del sistema.
- Es responsabilidad del área de mantenimiento proporcionar todos los procedimientos normalizados de operación (PNO's) que apliquen al sistema de agua.

## 4.0 INTRODUCCION

Una vez que el equipo está apropiadamente instalado y funcionando dentro de los parámetros de operación especificados, debe demostrarse que funciona de manera confiable en las condiciones de operación mínima, máxima y normal de rutina.

Durante la fase de calificación de desempeño se desarrolla un programa de monitoreo de los parámetros operacionales, muestreo y análisis del producto dirigido a determinar si el sistema funciona según especificado y el producto o resultado del proceso cumple con sus especificaciones preestablecidas.

La calificación de desempeño se puede realizar en los siguientes pasos

- 1.0.- La Calificación de Instalación es aprobada
- 2.0.-La Calificación de Operación es aprobada
- 3.0.-Aplicar la Calificación de Desempeño En esta fase se demuestra que cuando el sistema es operado acorde a los procedimientos por un periodo largo de tiempo; el sistema produce consistentemente agua de la calidad deseada.

## 5.0.-DESARROLLO DE ACTIVIDADES

### 5.1.-PROGRAMA DE MUESTREO

A continuación se señalan los puntos de muestreo que se van a evaluar. La toma de muestra se realiza al menos una vez por día.

AGUA POTABLE	ANALISIS FISICOQUIMICO Y MICROBIOLOGICOS
1. Cisterna	Cloro, conductividad, pH y Cuenta microbiana
2. Filtro de Carbón activado	Cloro, conductividad, pH y Cuenta microbiana
AGUA PURIFICADA	
4.- Sistema desmineralizador 1(Columna catiónica, aniónica y mixta)	Cloro, conductividad, pH y cuenta microbiana
5.- Sistema desmineralizador 2(Columna catiónica, aniónica y mixta)	Cloro, conductividad, pH y cuenta microbiana
6.- Tanque de almacenamiento	Ver tabla de agua purificada en anexo
7.- Red de distribución	Ver tabla de agua purificada en anexo

### 5.2.-METODO DE MUESTREO

Verificar que se aplique de manera adecuada el Procedimiento Normalizado de Operación (PNO's) correspondiente para realizar el muestreo, además el personal deberá estar capacitado para realizar esta actividad y posteriormente realizar pruebas fisicoquímicas y microbiológicas

### 5.3 PERIODO DE MUESTREO

Fase I .- Las muestras se analizarán durante un periodo de 3 meses

### 5.4 CALIFICACION DEL PERSONAL INVOLUCRADO

La calificación del personal es realizada conforme a los PNO's correspondiente Todo el personal involucrado en la calificación de desempeño deberá estar capacitado de acuerdo a las siguientes Instrucciones de Trabajo:

TITULO (PNO's)
TECNICA ANALITICA DE MATERIA PRIMA AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES (OSMOSIS INVERSA)
TECNICA ANALITICA DE MATERIA PRIMA AGUA PURIFICADA(DESMINERALIZADA O DEIONIZADA)
METODO DE MUESTREO DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO

#### 5.4.-PRUEBAS DE LABORATORIO

Estas pruebas de laboratorio deben ser realizadas por el departamento de Control Microbiológico (análisis de endotoxinas y límites microbianos) y Control Químico (análisis físicoquímico) que tienen la responsabilidad de proporcionar resultados de los análisis al Departamento de Validación.

#### Criterios de Aceptación

Todos los análisis deben cumplir consistentemente es decir diariamente con las especificaciones de cada prueba los cuales son:

AGUA POTABLE	
ANALISIS	ESPECIFICACIONES
Descripción	Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido y libre de partículas extrañas
Cloro residual libre	0.2-1.5 mg/mL
pH	6.5-8.5
Conductividad	Menor a 1.25 $\mu$ S/cm
Organismos coliformes totales	Ausencia o No detectables
<i>E.coli</i> coliformes	Ausencia o No detectables
AGUA DEL FILTRO DE CARBON ACTIVADO	
Descripción	Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido y libre de partículas extrañas
Cloro residual libre	0.2-1.5 mg/mL
Conductividad	Menor a 1.25 $\mu$ S/cm
pH	6.5-8.5
Organismos coliformes totales	Ausencia o No detectables
<i>E.coli</i> coliformes fecales u organismos termotolerantes	Ausencia o No detectables

AGUA PURIFICADA	
ANALISIS	ESPECIFICACIONES
Descripción	Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido y libre de partículas extrañas
pH	5.0 – 7.0
Cloruros	Máximo 0.5 ppm
Sulfatos	Máximo 1.0 ppm
Amoniaco	No más de 0.3 ppm
Calcio	Máximo 0.1 ppm
Dióxido de carbono	Máximo 5.0 ppm
Metales pesados	Máximo 0.1 ppm
Nitratos	No mas de 0.2 ppm
Sustancias oxidables	El color rosa no desaparece por completo.
Sólidos totales	No más de 0.001%
Conductividad	Menor a 1.25 $\mu$ S/cm
Limites Microbianos	No más de 100 UFC / mL
Microorganismos patógenos	Ausentes

### 5.5 RESULTADOS

Anexar copias de los resultados de análisis Físicoquímico y Microbiológico del agua y registrar todos los resultados en resumen en la tabla del anexo 1, graficar los resultados de todo el año realizando una evaluación promedio mensual para ver el comportamiento durante las diferentes estaciones del año.

### 6.0.-RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIONES

Cuando se obtengan resultados fuera de especificaciones el responsable de la validación del sistema de agua se debe encargar de hacer la investigación de las causas de resultados fuera de especificación y documentarlo.

Cualquier resultado fuera de especificación es causa de reiniciar la calificación de desempeño del sistema de agua para fabricación de inyectables.



## 7.0.- CONCLUSIONES

---

---

---

---

## 8.0.-OBSERVACIONES

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

REVISÓ: \_\_\_\_\_

APROBO: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

## 9.0 REVALIDACION

La revalidación se llevara acabo al termino de 5 años siempre y cuando el registro de control de cambio realizado al sistema lo considere.

## 10.0.- CONTROL DE CAMBIOS

En caso de realizar cambios en el sistema, el responsable de la Validación del Sistema de Agua deberá evaluar el cambio para determinar si procede a realizar una revalidación. El registro de control de cambios se llenara en el siguiente formato:

Fecha en que se realizó el cambio	Cambio realizado	Observaciones	Revalidación Si/No	Firma del Responsables

## 11.0.- ANEXOS

Ver formatos de reporte





## **X.- RESULTADOS**

### **10.4.-CALIFICACIÓN DE INSTALACION DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA POR OSMOSIS INVERSA**

#### **TABLA DE CONTENIDO**

- 1.0 OBJETIVO**
- 2.0 ALCANCE**
- 3.0 RESPONSABILIDAD**
- 4.0 INTRODUCCIÓN**
- 5.0 DESARROLLO DE ACTIVIDADES**
  - 5.1 REVISION DE LA DOCUMENTACION**
  - 5.2 PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN INVOLUCRADOS**
  - 5.3 PLANOS Y DIAGRAMAS DE INGENIERIA**
  - 5.4 LISTA DE MATERIALES E INSTRUMENTOS**
  - 5.5 LISTA DE FILTROS**
  - 5.6 SISTEMA ELECTRICO**
  - 5.7 SISTEMA DE CONTROL DE EQUIPO**
  - 5.8 VERIFICACION DE TUBERIAS**
  - 5.9 CALIFICACION DE PERSONAL**
- 6.0 REPORTE DE DESVIACIONES DE LA CALIFICACION DE INSTALACION**
- 7.0 OBSERVACIONES**
- 8.0 DICTAMEN**
- 9.0 REVALIDACION**
- 10.0 CONTROL DE CAMBIOS**

## 1.0 OBJETIVOS

- Establecer las pruebas y los criterios de aceptación necesarios para la Calificación de instalación del sistema de agua purificada por osmosis inversa.
- Demostrar que cada uno de los equipos de proceso de fabricación de agua por Osmosis Inversa esté instalado conforme a las especificaciones del fabricante.
- Documentar y verificar las características físicas de la instalación del sistema de agua purificada por Osmosis Inversa.

## 2.0 ALCANCE

El protocolo aplica únicamente a la calificación de instalación de todos los equipos y sistemas de distribución del sistema de agua purificada por Osmosis Inversa para la fabricación de inyectables

## 3.0 RESPONSABILIDAD

- El área de validación es responsable de emitir y reportar protocolos de calificación de la instalación del sistema de agua purificada por Osmosis Inversa.
- Es responsabilidad del Gerente y/o Jefe del área de mantenimiento facilitar las condiciones para llevar a cabo la calificación de la Instalación del sistema de agua purificada por Osmosis Inversa
- Es responsabilidad del área de Mantenimiento y Servicios Técnicos y/o personal de validación notificar cambios significativos en la instalación del sistema de agua purificada por Osmosis Inversa al Departamento de Aseguramiento de la Calidad y a Validación
- El área de mantenimiento y servicios técnicos tiene la responsabilidad de proporcionar manuales, información técnica, planos, diagramas, documentación necesaria para la generación y realización del protocolo así como la ejecución y complementación del reporte final.
- Es responsabilidad del área de Control de Calidad realizar las pruebas necesarias para asegurar que los equipos e instrumentos del sistema de agua purificada tienen la calidad deseada y no tienen reacciones que afecten la calidad del agua.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

#### 4.0 INTRODUCCION

El sistema de Osmosis Inversa remueve más del 99% de los microorganismos, plógenos, partículas, coloides orgánicos (con un Peso Molecular de 300) y de 90% a 95% de los disolventes orgánicos.

La calificación de Instalación(IQ) establece mediante estudios y documentación adecuada que el equipo, sistemas e instalaciones están instalados conforme a especificaciones de diseño.

La calificación de instalación (IQ) se define como la documentación evidenciada, Piezas críticas del equipo y sistemas son instalados conforme a los planos aprobados, especificaciones y regulaciones de seguridad legales.

La calificación de instalación (IQ) es completada con la asistencia de una lista de verificación (check list); la elaboración de la lista de verificación y la relación con los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's), sirven como rutina para seguir la inspección y hacer referencia a las regulaciones vigentes aplicables al agua para uso farmacéutico.

La calidad del equipo del sistema de tratamiento de aguas es verificada a través de: la documentación establecida durante la fase de calificación de Instalación y calificación de operación; los detalles designados y materiales son especificados. Las máquinas y requerimientos para el desempeño eléctrico así como las medidas necesarias y técnicas de control son definidas.

#### REQUERIMIENTOS PARA LA CALIFICACIÓN DE INSTALACION (IQ)

- El sistema debe estar conforme a las especificaciones con el diagrama de instalación.
- El sistema debe contar con la documentación técnica completa especialmente la verificación de los certificados de trabajo y documentos para el soporte de la instalación, instrucciones de mantenimiento y lista de partes disponibles.
- Debe tener las conexiones y los servicios independientes del sistema las señalizaciones, las posiciones adecuadas de los elementos; así como la dirección de flujo
- Los componentes deben tener etiquetas de identificación.
- Deben tener disponibles los diagramas de instrumentación
- Lista de refacciones y manuales de las partes importantes.
- Debe tener planos de instrumentación y de localización del equipo.

## 5.0 DESARROLLO DE ACTIVIDADES

### 5.1 REVISION DE LA DOCUMENTACION

**Documentación de Ingeniería:** lista de especificaciones y manuales de instalación asociados al sistema de osmosis inversa.

**Crterios de aceptación**

Toda la documentación de ingeniería referente al sistema deberá ser completa. Registrar los datos de acuerdo a la tabla siguiente.

Documento de Ingeniería / Manuales	Cumple Sí / No	Verificado por:	Fecha:
Título:			
Código:			
Fecha:			
Revisión			
Localización			

### 5.2 PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN INVOLUCRADOS

Lenar toda la información de acuerdo al siguiente formato:

SISTEMA DE OSMOSIS INVERSA					
Información Técnica de Operación	Código	Actualizado	Aprobado	Cumple Sí / No	
Procedimiento de operación					
Procedimiento de mantenimiento					
Procedimiento de limpieza					
Procedimiento de sanitización					
FILTROS					
Procedimiento de sanitización					
Procedimiento de cambio de filtro					

### 5.3 Planos y Diagramas de Ingeniería

El equipo de Osmosis Inversa se encuentra en el punto de uso, en el área de líquidos inyectables. No tiene tuberías entre el punto de uso y el equipo; por consiguiente no tiene plano isométrico solo se requiere plano de localización del mismo.

#### *Crterios de Aceptación*

Verificar que el plano de localización del equipo se encuentre para asegurar que sean representados en el área de instalación; utilizando la siguiente tabla para el registro de datos.

Plano de localización del equipo	Cumple Sí / No	Verificado por:	Fecha:
Título:			
Código:			
Fecha:			
Revisión			
Localización			

### 5.4 LISTA DE MATERIALES E INSTRUMENTOS

Completar la lista de instrumentos y equipos basada en la información de planos, ordenes de compra y especificaciones de equipo, verificar que todos los elementos estén instalados de acuerdo a la especificación, indicar posición, cantidad, código del equipo y descripción de cada elemento, indicar lista de partes fundamentales.

#### *Crterios de aceptación*

Verificar que la lista de los elementos, equipos y/o instrumentos de medición es completa de acuerdo en la información planos, ordenes de compra, especificaciones de equipo; contar con un número de identificación; un número asignado y deberán estar bajo un programa de calibración, todos los datos se registrarán en la siguiente tabla:



1.0 PREFILTRO 0.5 MC. No.1					
PARTES / COMPONENTES	CODIGO DE IDENTIFICACION	FECHA DE CALIBRACION	FECHA PROX. CALIBRACION	REALIZO	CUMPLE S/NO
Tubería					
Válvulas					
Manómetro					
2.0 PREFILTRO 0.5 MC. No. 2					
Tubería					
Válvulas					
Manómetro					
3.0 SISTEMA DE OSMOSIS INVERSA					
tubería					
Válvulas					
Bomba					
Manómetro					
4.0 FILTRO DE MEMBRANA DE 0.22μ					
Tubería					
Válvulas					
Manómetro					
5.0 TANQUE DE ALMACENAMIENTO					
Tubería					
Válvulas					
Manómetro					

OBSERVACIONES.

---



---



---



---



---

VERIFICADO POR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

### 5.5 LISTA DE FILTROS

Completar la lista de filtros basados en la información de ordenes de compra y especificaciones de equipo.

Verificar que los detalles puedan ser instalados así como especificados, indicar número de posición, número de código del equipo de manufactura y descripción de cada detalle así como su aplicación.

#### *Criterios de aceptación*

Toda la lista de filtros se basara en la información de ordenes de compra y las especificaciones de equipo deberán ser completas y llenada en el siguiente formato:

Filtro	Especificación	Observaciones	Aprobó	Cumple SI / No	Fecha
Marca					
Modelo					
Tamaño de Poro					
% De Eficiencia					
Localización					

### 5.6 SISTEMA ELECTRICO

Verificar que todas las recomendaciones de los dispositivos de protección de circuitos son colocados de acuerdo a las recomendaciones de manufactura. Todos los dispositivos de protección de los circuitos deben de ser verificados.

#### *Criterios de aceptación*

Las fuentes y fusibles deben estar identificadas y conectadas de acuerdo a especificaciones, la capacidad debe cumplir con los requerimientos de manufactura; registrar los datos en la siguiente tabla:

Servicio de Suministro Eléctrico		Cumple Sí / No	Verificado por:	Fecha:
Voltaje:				
Número de fases:				
Valor medido:				
Watt:				
Todos los circuitos y controles deben estar identificados				
Todos los dispositivos de protección de los circuitos deben ser verificados y checados				
Toda la instalación cumple con un código para su identificación				

#### 5.7 SISTEMAS DE CONTROL DE EQUIPO

Verificar que el panel de control cuente con identificación y esté instalado conforme a las especificaciones de manufactura.

##### *Criterios de Aceptación*

El panel de control deberá estar identificado e instalado conforme a las especificaciones de manufactura; los datos deberán ser registrados en la siguiente tabla:

### SISTEMA DE CONTROL DEL EQUIPO

Controles	Observaciones	Cumple Si / No	Verificado por	Fecha
Encendido / apagado				
Control de la fuente de poder / inicio				
Luces indicadoras para encendido / apagado				
Alarmas de emergencia				
Interruptor de emergencia total del equipo				
Interruptor de emergencia parcial				
Controlador de variación de velocidad				
Controles debidamente identificados				

### 5.8 VERIFICACION DE TUBERIAS

SISTEMAS DE OSMOSIS INVERSA						
Descripción Componentes	de	Especificaciones	Observaciones	Verifico	Cumple SI/No	Fecha
Tubería		Poliétileno y propileno				
Ø de las tuberías		3/8 y 1/8 pulgada.				
Limpieza y pasivación		Es necesario contar con el procedimiento para la limpieza y pasivación antes de su ejecución.				
Drenabilidad		El circuito de distribución del sistema de agua es drenable al 100%				
Prueba hidrostática		El sistema debe ser hermético a 1.5 veces la presión de trabajo, por un período mínimo de 2 horas.				
Presión de servicio		10 psi				
Se cuenta con manual original		El equipo debe contar con el manual de operación.				

### 5.9 CAPACITACIÓN DEL PERSONAL

Realizar la calificación de personal que opera el sistema de tratamiento de agua purificada de acuerdo al PNO correspondiente.

## 6.0 REPORTE DE DESVIACIONES DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACION

En este punto se describen en breve las anomalías o desviaciones que presente la maquinaria clave en el momento de estar realizando la Calificación de Instalación, así también se menciona la fecha probable de la solución al problema o corrección.

Descripción de la desviación o problema	Acción correctiva a la desviación o problema	Fecha probable a la corrección de la desviación

REALIZO: \_\_\_\_\_ VERIFICO: \_\_\_\_\_ APROBO: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

- > N / E= No Especifica
- > N / A= No Aplica

## 7.0 OBSERVACIONES

En este punto se hace las recomendaciones necesarias para mejorar las condiciones adecuadas del equipo.

---

---

---

---

---

---

---

---

### 8.0 DICTAMEN

En este punto se anota si el sistema cumple con el requerimiento de calificación de instalación y bajo que condiciones debe cumplir:

---

---

---

---

---

### 9.0 REVALIDACION

La revalidación se llevara acabo al termino de 5 años siempre y cuando el registro de control de cambio realizado al sistema lo considere.

### 10.0 CONTROL DE CAMBIOS

En caso de realizar cambios en el sistema, el responsable de la Validación del Sistema de Agua deberá evaluar el cambio para determinar si procede a realizar una revalidación. El registro de control de cambios se llenara en el siguiente formato:

Fecha en que se realizó el cambio	Cambio realizado	Observaciones	Revalidación Sí / No	Firma del Responsables

## **X.- RESULTADOS**

### **10.5.-PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DE OPERACION DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA POR OSMOSIS INVERSA**

#### **TABLA DE CONTENIDO**

1.0 OBJETIVO

2.0 ALCANCE

3.0 RESPONSABILIDAD

4.0 INTRODUCCIÓN

5.0 CALIFICACION DE OPERACIÓN DE LOS ELEMENTOS DEL SISTEMA

5.1 PROGRAMA DE CALIFICACION DE OPERACION

5.2 VERIFICACION DE OPERACIÓN DE LOS ELEMENTOS DEL SISTEMA

5.3 VERIFICACION DE OPERACIÓN DE LOS SISTEMAS DE SEGURIDAD

5.4 REVISION DE LA DOCUMENTACION TECNICA

5.5 CALIFICACION DE PERSONAL

6.0 REPORTE DE DESVIACIONES DE LA CALIFICACION OPERACION

7.0 OBSERVACIONES Y SUGERENCIAS

8.0 DICTAMEN

9.0 REVALIDACION

10.0 CONTROL DE CAMBIOS



## 1.0 OBJETIVO

- ❖ Establecer los criterios de aceptación y las pruebas necesarias para la Calificación de Operación de los equipos del sistema de agua purificada por Osmosis Inversa conforme a las especificaciones de diseño.
- ❖ Demostrar que cada uno de los equipos de los sistemas de Osmosis Inversa operan conforme a las especificaciones del fabricante

## 2.0 ALCANCE

Este protocolo aplica a todos y a cada uno de los equipos del sistema de agua purificada por Osmosis Inversa para la fabricación de inyectables.

## 3.0 RESPONSABILIDAD

- El área de validación es responsable de emitir y reportar la calificación de operación de equipos de producción.
- Es responsabilidad del Gerente y/o Jefe del área de producción facilitar las condiciones para aplicar este protocolo en los equipos del sistema de Osmosis Inversa.
- Es responsabilidad del Gerente y/o Jefe del área de producción proporcionar todos los procedimientos normalizados de operación (PNO'S) y/o las instrucciones de trabajo (IT's)

## 4.0 INTRODUCCION

La calificación de operación es un programa de pruebas que está dirigido a determinar si el equipo, unidad o sistema en calificación cumple con los requerimientos operacionales de diseño según lo especificado, además nos proporcionan la confianza de que el proceso es efectivo. Los controles del sistema son ajustados durante esta fase de ensayo y la realización de la prueba o ensayo son encaminados para verificar que el sistema opera de acuerdo con las especificaciones de diseño, para asegurar que el producto en proceso posea los requerimientos de calidad especificados.

Durante el proceso de la calificación de operación el agua permanece en el sistema de tratamiento, sin embargo el agua no es utilizada para la distribución a las áreas de producción.

## PUNTOS A CONSIDERAR PARA REALIZAR LA CALIFICACION OPERACIONAL

- Verificación de controles.
- Verificación de alarmas críticas.
- Verificación de dispositivos de seguridad.
- Verificación de la funcionalidad de instrumentos del sistema.
- Verificación de la falla de energía.
- Verificación de la funcionalidad de los componentes del sistema.
- Verificación de la capacidad operacional
- Verificación de la sanitización o limpieza del sistema.
- Lista de instrumentos de pruebas o referencia y la documentación de su calibración.

### 5.0 CALIFICACION DE OPERACIÓN DE LOS ELEMENTOS DEL SISTEMA

#### 5.1 PROGRAMA DE CALIFICACION DE OPERACION

Realizar la calificación del sistema un día por semana en un periodo de 3 semanas

PERIODO	1er semana	2do semana	3er semana
Prefiltros			
Equipo de Osmosis Inversa Millipore			
Membrana			

## 5.2 VERIFICACION DE OPERACIÓN DE LOS COMPONENTES DEL SISTEMA

Componente	Especificaciones	Método de prueba para evaluar el funcionamiento	Verificó	Cumple Sí / No	Fecha
Encendido	Funciona correctamente	Se enciende cuando el equipo está energizado			
Espera	Funciona correctamente	Se enciende cuando el equipo está en espera para iniciar la operación.			
Botón de operación	Funciona correctamente	Se acciona al girar el botón modo de selección y se enciende el botón luz verde.			
Alarma de temperatura	Funciona correctamente	Se enciende cuando la temperatura del agua excede los 50°C.			
Restablecer	Funciona correctamente	Se acciona para establecer el funcionamiento ante una falla.			
Flujo rápido	Funciona correctamente	Se enciende cuando se realiza un retrolavado.			
Baja presión	Funciona correctamente	Se acciona cuando la presión del agua de alimentación es menor a 2 Kg.			
Selector	Funciona correctamente	Selector de funciones			

## 5.3 SISTEMA DE SEGURIDAD

Verificar el funcionamiento de los sistemas de alarma con que cuenta el sistema en cada caso simulando las condiciones para evaluar el funcionamiento de cada alarma y describir el procedimiento correspondiente

### *Criterios de Aceptación*

Los sensores de alto y bajo nivel del tanque de distribución operan al arranque y paro del sistema de ionización.

Componente	Especificaciones	Método de prueba para evaluar el funcionamiento	Verificó	Cumple SI / No	Fecha
Presión de Operación	Funciona correctamente	Cuando el sistema cerrado de Osmosis Inversa está por de bajo de la presión de alimentación se activara la alarma externa.			
Censur de temperatura	Funciona correctamente	Aumentar la temperatura de alimentación superior a 50°C se activará la alarma externa			
Flujo de rechazo	Funciona correctamente	El porcentaje de rechazo está por debajo del punto de operación (1.0)			
Sistema eléctrico	Funciona correctamente	Provocar una falla eléctrica, lo cual provocará paro total del equipo. No permite el flujo del agua.			

#### 5.4 REVISION DE LA DOCUMENTACION TECNICA

Revisar la siguiente documentación técnica especialmente: protocolo de Calificación de Instalación, todos los procedimientos de operación; limpieza; sanitización anexar copia de la lista del programa de control.

##### **Criteria de Aceptación**

Toda la documentación técnica, instrucciones de operación, datos de protocolos de operación y documentos de verificación deberá ser completa y actualizada para poder ser llenada en el siguiente formato:

Nombre del procedimiento				
Código del PNO/IT:	Revisión:	Fecha de emisión:	Fecha de vigencia:	Ubicación:
Actualizado y disponible SI/No:	Desviaciones :	Cumple SI/No:	Verificado por:	Fecha :

### 5.5 CALIFICACION DE PERSONAL

Realizar la calificación de personal que opera el sistema de tratamiento de agua purificada de acuerdo a l Procedimiento Normalizado de Operación correspondiente (PNO's)

### 6.0 REPORTE DE DESVIACIONES DE LA CALIFICACIÓN DE OPERACION

En este punto se describen en breve las anomalías o desviaciones que presente la maquinaria clave en el momento de estar realizando la Calificación de Operación, así también se menciona la fecha probable de la solución al problema o corrección.

Descripción de la desviación o problema	Acción correctiva a la desviación o problema	Fecha probable a la corrección de la desviación

REALIZO: \_\_\_\_\_ VERIFICO: \_\_\_\_\_ APROBO: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

- > N / E= No Especifica
- > N / A= No Aplica

### 7.0 OBSERVACIONES Y SUGERENCIAS

---

---

---

---

---

---

## 8.0 DICTAMEN

Realizar la conclusión específica del sistema de operación

---

---

---

---

---

---

---

---

## 9.0 REVALIDACION

La revalidación se llevará acabo al termino de 5 año siempre y cuando el registro de control de cambio realizado al sistema lo considere.

## 10.0 CONTROL DE CAMBIOS

En caso de realizar cambios en el sistema, el responsable de la Validación del Sistema de Agua deberá evaluar el cambio para determinar si procede a realizar una revalidación. El registro de control de cambios se llenará en el siguiente formato:

Fecha en que se realizó el cambio	Cambio realizado	Observaciones	Revalidación Sí / No	Firma del Responsables

## **X. RESULTADOS**

### **10.6.-PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL DESEMPEÑO DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA POR OSMOSIS INVERSA**

#### **TABLA DE CONTENIDO**

**1.0 OBJETIVO**

**2.0 ALCANCE**

**3.0 RESPONSABILIDADES**

**4.0 INTRODUCCIÓN**

**5.0 DESARROLLO DE ACTIVIDADES**

**5.1 PROGRAMA DE MUESTREO**

**5.2 METODO DE MUESTREO**

**5.3 CALIFICACION DE PERSONAL**

**5.4 ANALISIS DE LAS MUESTRAS**

**5.5 RESULTADOS**

**6.0 RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIONES**

**7.0 CONCLUSIONES**

**8.0 OBSERVACIONES**

**9.0 REVALIDACION**

**10.0 CONTROL DE CAMBIOS**

**11.0 ANEXOS**

## 1.0 OBJETIVO

- Establecer las pruebas y los criterios de aceptación necesarios para la Calificación de Desempeño del sistema de agua para fabricación de inyectables conforme a las especificaciones de diseño.
- El objetivo del desarrollo del presente protocolo es obtener datos necesarios que garanticen la evaluación del desempeño del sistema de agua purificada por osmosis inversa.
- Demostrar que el sistema produce consistentemente agua para la fabricación de inyectables de la calidad deseada, cumpliendo con los criterios descritos en el presente protocolo cuando es operado de acuerdo a los PNO's que apliquen al sistema.

## 2.0 ALCANCE

Este protocolo aplica a todos y a cada uno de los sistemas de agua para fabricación de inyectables.

## 3.0 RESPONSABILIDAD

- El área de validación es responsable de emitir y reportar la calificación de desempeño del sistema de tratamiento de agua purificada para fabricación de inyectables.
- Es responsabilidad del Gerente y/o Jefe del área de producción facilitar las condiciones para llevar a cabo la calificación de desempeño del sistema de tratamiento de agua purificada por osmosis inversa.
- El área de control Físicoquímico y Microbiológico es responsable de tomar las muestras, analizar y proporcionar los resultados de análisis físicoquímico y microbiológico de las mismas. Los análisis físicoquímicos adicionales deberán ser realizados por los analistas de validación.
- Es responsabilidad del área de mantenimiento proporcionar todos los procedimientos normalizados de operación (PNO's) que apliquen al sistema de agua.

## 4.0 INTRODUCCION

Una vez que el equipo está apropiadamente instalado y funcionando dentro de los parámetros de operación especificados, debe demostrarse que funciona de manera confiable en las condiciones de operación mínima, máxima y normal de rutina.

Durante la fase de calificación de desempeño se desarrolla un programa de monitoreo de los parámetros operacionales, muestreo y análisis del producto dirigido a determinar si el sistema funciona según lo especificado y el producto o resultado del proceso cumple con sus especificaciones preestablecidas.

El agua para la fabricación de inyectables es un aditivo para la fabricación de inyectables; también para la limpieza para la fabricación de inyectables y para la limpieza de equipos. El agua para la fabricación de inyectables es agua producida a partir de agua potable que se purifica por destilación u ósmosis inversa y que no contiene sustancias adicionadas; para este tipo de agua es más recomendable que se utilicen las pruebas de conductividad y COT cumple con todos los requisitos de agua purificada a excepción de los Límites Microbianos más la prueba de endotoxinas. Los sistemas de purificación, almacenamiento y distribución, deben evitar la contaminación bacteriana y la formación de endotoxinas.



La calificación de desempeño se puede llevar a cabo de acuerdo a los siguientes pasos:

1.0.-La Calificación de Instalación es aprobada

2.0.-La Calificación de Operación es aprobada

3.0.-Aplicar la Calificación de desempeño En esta fase se demuestra que cuando el sistema es operado acorde a los procedimientos por un periodo largo de tiempo (un año como mínimo) el sistema produce consistentemente agua de la calidad deseada.

## 5.0 DESARROLLO DE ACTIVIDADES

### 5.1 PROGRAMA DE MUESTREO

A continuación se señalan los puntos de muestreo que se van a evaluar. La toma de muestra se realiza al menos una vez por día.

- SISTEMA DE OSMOSIS INVERSA

### 5.2 METODO DE MUESTREO

Verificar que se aplique de manera adecuada el procedimiento Normalizado de Operación Correspondiente para realizar el muestreo, además el personal deberá estar capacitado para realizar esta actividad y posteriormente realizar pruebas fisicoquímicas y microbiológicas

### 5.3 CALIFICACION DEL PERSONAL INVOLUCRADO:

La calificación del personal es realizada conforme al Procedimiento Normalizado de Operación (PNO's). Todo el personal involucrado en la calificación de desempeño deberá estar capacitado de acuerdo a las siguientes Instrucciones de Trabajo:

TITULO (PNO's)
TECNICA ANALITICA DE MATERIA PRIMA AGUA PARA LA FABRICACION DE INYECTABLES (OSMOSIS INVERSA)
TECNICA ANALITICA DE MATERIA PRIMA AGUA PURIFICADA (DESMINERALIZADA O DEIONIZADA)
METODO DE MUESTREO DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO

#### 5.4 ANALISIS DE LAS MUESTRAS

Estas pruebas de laboratorio deben ser realizadas por el departamento de Control Microbiológico (análisis de endotoxinas y límites microbianos) y Control Químico (análisis fisicoquímico) que tienen la responsabilidad de proporcionar resultados de los análisis al Departamento de Validación.

##### Criterios de Aceptación

Todos los análisis deben cumplir consistentemente es decir; diariamente con las especificaciones de cada prueba los cuales son:

#### AGUA PARA FABRICACION DE INYECTABLES

ANALISIS	ESPECIFICACIONES
Descripción	Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido y libre de partículas extrañas
pH	5.0 - 7.0
Cloruros	Máximo 0.5 ppm
Sulfatos	Máximo 1.0 ppm
Amoniaco	No más de 0.3 ppm
Calcio	Máximo 1.0 ppm
Dioxido de carbono	Máximo 5.0 ppm
Metales pesados	Máximo 0.1 ppm
Nitratos	No mas de 0.2 ppm
Sustancias oxidables	El color rosa no desaparece por completo.
Sólidos totales	No más de 0.001%
Conductividad	Menor a 1.25 $\mu$ S/cm
Límites Microbianos	No más de 10 UFC / 100mL
Microorganismos patógenos	Ausentes
Endotoxinas	No más de 0.25 UE/ml

## **5.5 RESULTADOS**

Anexar copias de los resultados de análisis Físicoquímico y Microbiológico del agua y registrar todos los resultados en resumen en la tabla del anexo

## **6.0.-RESULTADOS FUERA DE ESPECIFICACIONES**

Cuando se obtenga resultados fuera de especificaciones el responsable de validación se debe encargar de hacer la investigación de las causas de resultados fuera de especificación y documentarlo.

Cualquier resultado fuera de especificación es causa de reiniciar la calificación de desempeño del sistema de agua para fabricación de Inyectables.







## XII.-DISCUSION DE RESULTADOS

El proyecto de validación desarrollado contempla el sistema de agua purificada obtenida por desmineralización y por osmosis inversa, así como la red de distribución en los diferentes puntos de uso en el cual se desarrollara el trabajo.

Los protocolos para la validación: calificación de instalación, operación y desempeño contemplan la descripción de cada uno de los sistemas, para realizar el estudio de validación se tuvo que examinar cada uno de los sistemas de acuerdo a las disposiciones legales y guías generales. Esto permitió realizar una evaluación muy detallada ya que es la primera vez que se contempla la validación del sistema de agua purificada. Los resultados tuvieron como consecuencia la acción de medidas correctivas iniciando desde la cisterna, así como la eliminación de piernas muertas, pandeo de tuberías colocando en tramos de 3 metros; soportes en las tuberías de la red de distribución, además de mantenimiento de los equipos y el programa calibración de los instrumentos integrados.

Los cambios realizados al sistema de agua se realizaron en conjunto con el Departamento de Mantenimiento que al ver la necesidad de validar el sistema; de hecho se contempla el diseño de un loop de agua el cual va permitir que la circulación sea constante; de esta forma el agua no se estancará, lo cual propiciaría la contaminación microbiana, otra corrección importante es la incorporación de unidades de UV en el sistema en lugares estratégicos y la elaboración de los planos isométricos del sistema de agua purificada. La realización de Procedimientos Normalizados de Operación y Mantenimiento de cada uno de los equipos se realizaron.

Una de las correcciones importantes es la identificación de cada uno de los puntos de muestreo mediante etiquetas con código interno; para análisis fisicoquímico y microbiológico.

Para la aplicación del proyecto de validación es necesario contar con todas las correcciones descritas en las disposiciones legales; así como guías generales. Para asegurar la calidad del agua obtenida por desmineralización y por osmosis inversa. Los cambios se están efectuando, es necesario que el área de validación de seguimiento, para la aplicación del proyecto.

Los protocolos IQ, OQ y PQ tanto para agua obtenida por desmineralización y por osmosis inversa son diseñados de tal forma que sean aplicables, se elaboraron formatos para registrar, datos, resultados y observaciones. Una de las cosas importantes es el registro del personal que llena los formatos, se debe registrar quien elabora, revisa y aprueba, en este caso la gente que esta involucrado en el sistema de agua como: Mantenimiento, Validación, Control de Calidad, tienen la responsabilidad de llenar dichos formatos en caso que exista alguna anomalía, la gente de validación debe revisar dicha inconformidad u observación para que sea aprobado en su caso por las gerencias de cada departamento para tomar con seriedad la validación del proceso de purificación de agua y de esta forma dar por enterado para dar solución al problema.

### XIII.-CONCLUSIONES

- La implementación de la guía de Validación de sistemas de agua purificada por desmineralización y por osmosis inversa cumple con las normas oficiales, disposiciones legales y guías generales.
- Un sistema de purificación de agua para uso farmacéutico por sí solo no puede asegurar la calidad del agua es necesario la combinación adecuada de varios sistemas en conjunto para eliminar al máximo los contaminantes físicos, químicos y microbiológicos y mantenerlos en especificaciones
- La descripción de cada uno de los sistemas de agua purificada facilita la elaboración de los protocolos de calificación de instalación, operación y desempeño.
- Se asegura que la aplicación adecuada de la guía para validación del sistema de agua purificada obtenida por desmineralización y osmosis inversa; se asegurara la calidad consistentemente durante el periodo de estudio de validación.



#### XIV.-RECOMENDACIONES

- Llevar un registro en bitácoras de los resultados de análisis fisicoquímico y microbiológico de la calidad del agua en las diferentes partes del sistema.
- Llevar un registro en bitácoras de mantenimiento, limpieza y sanitización del sistema de agua purificada. Se recomienda realizar cada 3 o 6 meses
- Llevar seguimiento a todos los cambios efectuados en la calificación de Instalación y operación; para aplicar la calificación del desempeño para culminar con la validación total del sistema de agua purificada.
- Tratar los residuos obtenidos durante la fase de pasivación de las tuberías de la red de distribución.
- Llevar un registro de control de cambios. Todo cambio en el sistema de agua purificada obtenida por desmineralización y osmosis inversa; será evaluado para analizar si es necesario realizar un estudio de revalidación.
- Los resultados del monitoreo microbiológico y fisicoquímico del agua purificada por desmineralización y osmosis inversa, serán analizados en los puntos finales de cada sistema es decir al final del proceso de desmineralización al final del sistema de osmosis inversa, esto será un representativo para aprobar el agua y aprobar su análisis para su posterior utilización en las diferentes áreas.
- Se deberá llevar un monitoreo de conductividad, pH y cloruros en los demás puntos de uso como: cisterna, columnas de resina aniónica, catiónica y mixta, además del tanque de distribución de acero inoxidable; con el fin de llevar un control de cada equipo; además de los análisis microbiológicos.
- Los resultados del monitoreo fisicoquímico y microbiológico deberá ser graficado por meses durante un año completo para verificar el comportamiento en las diferentes estaciones del año.

XV.-ANEXO

NORMAS OFICIALES PARA SISTEMA DE AGUA POTABLE Y PURIFICADA

DISPOSICIONES LEGALES				GUIAS GENERALES			REQUISITOS MINIMOS	CUMPLE Si / No	OBSERVACIONES
LGS	RIS	NOM- 059	STPS- 028	SCFI	FDA	CIPAM	AGUA POTABLE		
				012-94			Medición de flujo de agua en conductos cerrados de sistemas hidráulicos-medidores de agua potable fría especificaciones		
				4.10.1.4			Los medidores volumétricos cumplen con:		
				5.1			El medidor debe estar construido de tal forma que no presente fugas y se impida que los agentes externos: aire, agua o tierra lo penetren.		
				5.2.1.1			El dispositivo indicador debe proporcionar una lectura visual fácil, confiable y legible del volumen de agua medido		
				5.4.1			Cada dispositivo indicador debe proporcionar una lectura legible a través de un elemento de control, en las pruebas de calibración y verificación.		
				5.8			Medidores. Todos los materiales del medidor que estén en contacto con el agua que se va a medir no deben ser tóxicos, contaminantes y deben cumplir con las disposiciones oficiales de la calidad del agua.		

XV.-ANEXO

NORMAS OFICIALES PARA SISTEMA DE AGUA POTABLE Y PURIFICADA

DISPOSICIONES LEGALES				GUIAS GÉNERALES			REQUISITOS MÍNIMOS	CUMPLE Si/No	OBSERVACIONES
LGS	RIS	NOM-059	STPS-028	SCFI	FDA	CIPAM	AGUA POTABLE		
				5.11			Los medidores de agua deben tener dispositivos de protección.		
				5.2.1.1			el dispositivo debe incluir medios visuales de verificación y calibración		
				5.2.1.1			El ensamble del dispositivo indicador debe garantizar que la contaminación via aire, agua o tierra no le penetre u obstruya su lectura, aun al estar el medidor instalado a la intemperie.		
						9.2.2	los sistemas de almacenamiento de agua potable podrán ser cisternas de concreto con acabado liso y de preferencia con pintura especial para cisternas		
						9.2.3	Sistema de distribución de agua potable. Se tendrá según se requiera un sistema de distribución de agua potable con tuberías conectadas a los tanques elevados a un sistema hidroneumático, de preferencia se deberá contar con un filtro de arena en la entrada.		

XV.-ANEXO

NORMAS OFICIALES PARA SISTEMA DE AGUA POTABLE Y PURIFICADA

DISPOSICIONES LEGALES				GUIAS GENERALES			REQUISITOS MINIMOS	CUMPLE Si / No	OBSERVACIONES
LGS	RIS	NOM- 059	STPS- 028	SCFI	FDA	CIPAM	AGUA POTABLE		
						9.2.4	Para agua potable la tubería deberá ser de acero al carbón, acero galvanizado, acero inoxidable, según se requiera		
						8.2.3	Circuito de tuberías será de acero inoxidable tipo 316 (preferentemente de 316l) con electropullido interior acabado gritt 180 como mínimo (preferentemente 260 gritt) y tendrá el diámetro calculado para una velocidad de agua de 1 a 4 m/s		
						8.2.4	Documentación mínima para el proyecto; será requisito indispensable documentar y solicitar de todos los materiales (tubos, codos, empaques, etc.), certificados y numerar estos materiales para poder ser identificados en caso de inspección, se documentará las soldaduras por quien (soldador certificado), cuando, como, hora y equipo utilizando como mínimo. Todo trabajo en la línea se deberá documentar adecuadamente.		
						8.2.3.2	Neutralización (pasivación) Las tuberías después de soldadas se probarán hidrostáticamente y posteriormente será neutralizada (pasivada) con una solución de ácido nítrico y agua desmineralizada.		

XV.-ANEXO

NORMAS OFICIALES PARA SISTEMA DE AGUA POTABLE Y PURIFICADA

DISPOSICIONES LEGALES				GUIAS GENERALES			REQUISITOS MINIMOS	CUMPLE Si/No	OBSERVACIONES
LGS	RIS	NOM- 059	STPS- 028	SCFI	FDA	CIPAM	AGUA PURIFICADA		
FRACCIÓN II-							"Emitir las normas oficiales mexicanas a que deberá sujetarse el tratamiento del agua para uso y consumo humano".		
FRACCIÓN II-"							Vigilar y certificar la calidad del agua para uso y consumo humano".		
ART. 231							La calidad de las materias primas utilizadas en el proceso de medicamentos y productos biológicos estará sujeta a la verificación de su identidad, pureza, esterilidad, cuando proceda, inocuidad, potencia, seguridad, estabilidad y cualquier otra prueba que señalen las disposiciones reglamentarias aplicables".		
	ART. 13:						El agua que se utilice en la elaboración, fabricación, mezclado o acondicionamiento de los insumos, deberá ser potable, salvo para aquellos casos en los que se establezca en este reglamento, en la FEUM o en la norma correspondiente, que tenga que ser purificada, destilada o de otras características".		

XV.-ANEXO

NORMAS OFICIALES PARA SISTEMA DE AGUA POTABLE Y PURIFICADA

DISPOSICIONES LEGALES				GUIAS GENERALES			REQUISITOS MINIMOS	CUMPLE Sí / No	OBSERVACIONES
LGS	RIS	NOM- 059	STPS- 028	SCFI	FDA	CIPAM	AGUA PURIFICADA		
	<b>ART. 102 FRACC. III-</b>						Los depósitos de agua potable estarán revestidos de material impermeable, inocuo, con superficies interiores lisas, provistos de tapas y con sistemas de protección adecuados que impidan la contaminación o alteración del agua".		
	<b>ART. 104:</b>						Los propietarios de los establecimientos cuidarán de la conservación, aseo, buen estado y mantenimiento de los mismos, así como, del equipo y utensilios los cuales serán adecuados a la actividad que se realice o servicios que se presenten conforme a la norma correspondiente".		
	<b>ART. 106:</b>						Cuando el proceso de los insumos requiera de sistemas para el control de temperatura y humedad relativa, estos deberán contar con instrumentos o dispositivos para registrar y controlar los parámetros correspondientes".		
	<b>ART. 109:</b>						Los establecimientos que se destinen al proceso de los medicamentos, deberán contar con las áreas, instalaciones, servicios, equipos y procedimientos normalizados de operación que se establezcan en las normas correspondientes".		

XV.-ANEXO

NORMAS OFICIALES PARA SISTEMA DE AGUA POTABLE Y PURIFICADA

DISPOSICIONES LEGALES				GUIAS GENERALES			REQUISITOS MINIMOS	CUMPLE Sí / No	OBSERVACIONES
LGS	RIS	NOM-059	STPS-028	SCFI	FDA	CIPAM	AGUA PURIFICADA		
	FRACC. III						Los depósitos de agua potable estarán revestidos de material impermeable, inocuo, con superficies interiores lisas, provistos de tapas y con sistemas de protección adecuados que impidan la contaminación o alteración del agua".		
		3.46					Sistemas críticos son aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos		
		7.3.1					Planos actualizados del establecimiento, entre los cuales se deben incluir los de los sistemas críticos.		
		3.13					Calificación Evaluación de las características de los elementos del proceso".		
		3.14					Calibración  Conjunto de operaciones que determinan bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia		

XV.-ANEXO

NORMAS OFICIALES PARA SISTEMA DE AGUA POTABLE Y PURIFICADA

DISPOSICIONES LEGALES				GUIAS GENERALES			REQUISITOS MINIMOS	CUMPLE Sí / No	OBSERVACIONES
LGS	RIS	NOM- 059	STPS- 028	SCFI	FDA	CIPAM	AGUA PURIFICADA		
		3.49					<b>Validación</b> Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.		
		7.3.1					Planos actualizados del establecimiento, entre los cuales se deben incluir los de los sistemas críticos		
		7.3.14					PNO's para las operaciones relacionadas con los <u>sistemas críticos</u> del establecimiento.		
		8.1.4					Las actividades de conservación deben ser programadas, realizadas y documentadas de tal manera que eviten los riesgos de contaminación al producto.		



XV.-ANEXO

NORMAS OFICIALES PARA SISTEMA DE AGUA POTABLE Y PURIFICADA

DISPOSICIONES LEGALES				GUIAS GENERALES			REQUISITOS MINIMOS	CUMPLE Si / No	OBSERVACIONES
LGS	RIS	NOM- 059	STPS- 028	SCFI	FDA	CIPAM	AGUA PURIFICADA		
		9.5.2.6.3					Se debe contar con tomas identificadas de agua purificada.		
		9.5.2.6.4					Después de sanitizar los sistemas de agua por medios químicos deben seguirse un procedimiento validado a fin de garantizar que el agente sanitizante ha sido eliminado.		
		9.5.3.11					El equipo, los sistemas de aire, agua y esterilización, deben ser objeto de mantenimiento y calificación de manera periódica y documentada.		
		9.5.3.13					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deben existir PNO's que establezcan tiempo límite entre:</li> <li>• La esterilización y la utilización de los materiales.</li> <li>• La recolección de agua grado inyectable y su uso.</li> </ul>		

XV.-ANEXO

NORMAS OFICIALES PARA SISTEMA DE AGUA POTABLE Y PURIFICADA

DISPOSICIONES LEGALES				GUIAS GENERALES			REQUISITOS MINIMOS	CUMPLE	OBSERVACIONES
LGS	RIS	NOM-059	STPS-028	SCFI	FDA	CIPAM	AGUA PURIFICADA	SI/No	
		9.11.4					Los sistemas críticos y equipos de producción y acondicionamiento deben ser calificados de acuerdo con protocolos que tomen en cuenta su diseño, construcción, instalación y operación.		
		9.12.5					Se debe contar con un programa de calibración de instrumentos de medición.		
		10.5					Equipo automático, mecánico y electrónico.		
		10.5.1					Deben ser calibrados e inspeccionados, de acuerdo con un programa escrito diseñado para asegurar su funcionamiento. Las operaciones de calibración e inspección deben documentarse.		
			8.14				Las tuberías fijas deben estar identificadas, en base al código de colores para servicios generales".		
			9.1.11				En caso de que se requiera un mantenimiento correctivo del equipo durante la producción deben establecerse PNO's para evitar la contaminación de producto.		

XV.-ANEXO

NORMAS OFICIALES PARA SISTEMA DE AGUA POTABLE Y PURIFICADA

DISPOSICIONES LEGALES				GUIAS GENERALES			REQUISITOS MINIMOS	CUMPLE Si/No	OBSERVACIONES
LGS	RIS	NOM- 059	STPS- 028	SCFI	FDA	CIPAM	AGUA PURIFICADA		
					FDA		El circuito de distribución debe asegurar la completa drenabilidad por lo que las pendientes deben cumplir con un mínimo del 1%.		
					FDA		Soldaduras de la tubería deben estar identificadas y contar con un plano de localización		
					FDA		Prueba hidrostática el sistema debe ser hermético 1.5 veces la presión de trabajo, por un periodo mínimo de 2 horas		
					FDA		Sistemas de calor de 65 a 80°C son sanitizantes por sí mismo		
					FDA		La destilación y la filtración por osmosis inversa son los únicos métodos aceptables mencionados en la USP para producir agua para inyección.		
					FDA		El tamaño de muestra debe ser de 100 a 300 ml cuando se trata de sistemas de agua para inyección		
					FDA		Todas las uniones de tubería deben utilizar accesorios sanitarios		

## XVI.-BIBLIOGRAFÍA

1. Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicana; 7ª Edición: 2000:450-455
2. United States Pharmacopeia 24, NF19;2000:1752-1754.
3. NOM-127-SSA-1994, Salud ambiental. Agua para uso y consumo humano. Límites permisibles de calidad.
4. Ley general de Salud, Modificación de la Norma Mexicana NOM-12-SSA1-1994, Salud Ambiental, Agua para uso y consumo humano. Límites permisibles de calidad y tratamiento que debe someterse el agua para su potabilización, 20 de Junio del 2000.
5. Tod E. Purified Water System Perspective Under the New USP Quality Requirements. Valid techn; 1994:270-275
6. Piere J, Alcon laboratorles. Validating USP Purified Water, Compressed Air and HVAC Systems. Valid techn; 105-115.
7. Lerin I, Salazar R, Negre S, Grau T. The Study of the Design of Production Systems of Purified Water for the Pharmaceutical Industry. Valid techn; 6 : 1999:454-472.
8. Sybron Chemicals Inc Birmingham. New Jersey,1993:4-52.
9. FDA Guía para la inspección de sistemas de agua de alta pureza: 1993:66-106
10. Robert W. Guideline for IQ & OQ Protocol Development for Automated Systems & Equipment. Valid techn;337-344.
11. Gamal Amer. Validation Master Planning A Practical Guide for development. Journ. Valid Techn, 1999:5:118-121.
12. Seminario de validación de Sistemas críticos , Asociación Farmacéutica Mexicana, QFB. Enrique Vargas Pérez. Bayer México; julio/98:14-13.
13. Guía de Buenas Practicas de Fabricación. CIPAM; Diseño y Construcción de Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica, 1ª ed. Monografía técnica No. 12 ; Méx D.F ; 1999:1-49.

- 14 ASME-BPE(BPE=Bioprocessing Equipment) Soldadura Orbital en la Industria Farmacéutica, Kinetics,1997: 1-4
- 15 NOM-059-SSA1-1993. Buenas practicas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
- 16 Angelucci L. Master Planning. Valid techn; 167-175.
- 17 Pfenninger A, Hoffmann F, Hoda D. An Approach to the Qualification and Validation of Pharmaceutical Water Treatment Planst. Journ. Valid techn; 2001:7:237-242.
- 18 Collentro, An Overview of USP Water- Part III, Pharm. Water,1993:27-34.
- 19 Reglamento de Insumos para la salud; título 1ro, 4 de febrero de 1998
- 20 Secretario de Comercio y fomento Industrial (SECOFI)