



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

**“DISEÑO, CONSTRUCCIÓN Y PUESTA  
EN MARCHA DE UN SISTEMA DE  
PURIFICACIÓN DE AGUA PARA USO  
FARMACÉUTICO. (CASO PRÁCTICO)”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

**PERLA XOCHITL ZARCO MELGOZA**

DIRECTOR DE TESIS: QFB ANTONIO PINAL IBARRA

ASESOR DE TESIS: M en C ARACELI GARCÍA DEL VALLE



MÉXICO, D. F.

ENERO, 2009



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

*Entre mis más profundas deudas esta es la que tengo con Dios y con Ximena, quienes encausaron la culminación de este particular proyecto de vida.*

*“Porque se agradecer y estas son mis credenciales: los valores.*

*Todos lo haremos mejor en el futuro así se le hace frente a la subida frente al mar.*

*Todos lo haremos mejor, y mi destino es el saber y comprender que todos estos años lo seguiré haciendo mejor.*

*Caminen conmigo un rato, elige el camino correcto, porque quiero ser testigo de lo que quiero hacer.*

*Miren la suela de mis zapatos no están gastadas, y sin embargo me vieron correr.*

*Camino siempre adelante el que creo que es el mejor, es más fácil hablar del pasado y un poco más complicado el haberlo vivido.*

*Que el éxito no me falte porque al final, se que no lo hice tan mal.*

*Porque el amanecer comienza con mis triunfos.*

*Simplemente hablo de lo que conozco y decreto de lo que veo”.*

*Autor: Alejo*

## INDICE

---

	Página
Resumen	1
Introducción	2
1. Fundamentación del tema.	5
1.1 Principios y técnicas de control moderno de la calidad.	4
1.2 Aplicaciones del sistema de calidad.	5
1.3 Nuevas tendencias de validación.	6
1.4 Requerimientos básicos para la validación el sistema de agua purificada.	11
1.5 Optimización del sistema de agua con una estrategia basada en la mejora continua.	11
1.6 Requerimientos regulativos para diseño y construcción del sistema de distribución de agua para su uso farmacéutico.	13
1.7 Requerimientos de calidad del agua para uso farmacéutico.	18
2. Planteamiento del problema.	23
3 Objetivos.	25
3.1 Objetivo General.	25
3.2 Objetivos particulares.	25
4. Hipótesis.	26
5. Metodología.	27
5.1 Realizar las bases de diseño para el proyecto.	25
5.1.1. Definición de los Requerimientos del usuario.	25
5.1.2. Definir los criterios de aceptación para los equipos e instalaciones.	25
5.1.3. Realizar la evaluación del nivel de impacto del sistema.	25
5.1.4. Realizar la evaluación del nivel de impacto del componente en la operación.	25
5.1.5. Realizar la revisión de diseño.	25

	<b>Página</b>
5.2. Analizar el agua de suministro de acuerdo con lo establecido en la NOM-127-SSA1-1994.	26
5.2.1. Realizar el análisis de riesgo.	28
5.3. Describir el diseño final del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico.	28
5.4. Seleccionar la tecnología de tratamiento de agua.	28
5.4.1 Aprobar la tecnología de tratamiento de agua.	28
5.5. Instalar el equipo por subsistemas.	28
5.5.1. Emitir la documentación de soporte.	29
5.6 Describir el Plan de comisionamiento y calificación.	29
5.6.1 Describir el programa de puesta en marcha (comisionamiento) por subsistemas.	29
5.6.2 Verificar la instalación del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico.	29
5.7 Certificar la instalación y la operación.	29
5.7.1. Ejecutar los protocolos de calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ).	29
5.8 Certificar el funcionamiento.	29
5.8.1 Ejecutar el protocolo de calificación de desempeño (PQ).	29
5.9 Realizar el reporte final de calificación.	29
5.10 Realizar el reporte del cierre de commissioning (comisionamiento) y calificación. (Propuestas para mantener el sistema en operación alineada a criterios de aceptación establecidos).	29
5.11 Establecer las revisiones periódicas al sistema de purificación de agua para uso farmacéutico.	29
6. Resultados.	32
7. Análisis de resultados.	48
8. Conclusiones.	50

	<b>Página</b>
9. Sugerencias para mantener el sistema de purificación de agua en condiciones de proceso óptimas y de validación.	52
10 Referencias.	54
Glosario.	57
Abreviaturas	63
Anexos	64

## Tablas

- Tabla 1. Calidad fisicoquímica del agua uso farmacéutico.
- Tabla 2. Calidad Microbiológica del agua purificada.
- Tabla 3. Calidad Microbiológica del agua grado inyectable.
- Tabla 4. Análisis de agua de suministro.
- Tabla 5. Equipos seleccionados para el subsistema I Pre-tratamiento de agua potable.
- Tabla 6. Equipos seleccionados para el subsistema II tratamiento de agua para uso farmacéutico.
- Tabla 7. Equipos seleccionados para el subsistema III obtención de agua grado inyectable.
- Tabla 8. Equipos seleccionados para el subsistema IV de distribución de agua grado inyectable.
- Tabla 9. Análisis de agua de suministro.
- Tabla 10. Equipos seleccionados para el subsistema I Pre-tratamiento de agua potable.
- Tabla 11. Equipos seleccionados para el Subsistema II Tratamiento de agua para uso farmacéutico.
- Tabla 12. Equipos seleccionados para el subsistema III obtención de agua grado inyectable.
- Tabla 13. Equipos seleccionados para el subsistema IV de distribución de agua grado inyectable.
- Tabla 14. Bases de diseño.
- Tabla 15. Requerimientos de usuario.
- Tabla 16. Evaluación de impacto del sistema de purificación de agua.
- Tabla 17. Evaluación de impacto de componentes en operación.

## Figuras

- Figura 1 Relaciones básicas para la calificación de impacto directo.
- Figura 2 Integración de comisionamiento, calificación, validación.
- Figura 3 El nuevo ciclo de vida de validación.
- Figura 4 Destilador por termocompresión.
- Figura 5 Diseño de un sistema de agua para uso farmacéutico.



## RESUMEN

El presente estudio propone el diseño, la instalación y la puesta en marcha de un sistema de producción de agua para uso farmacéutico; con el soporte esencial de la validación como una herramienta importante para asegurar la trazabilidad de cada una de las variables que intervienen en cada etapa del proceso de obtención de agua para la manufactura de medicamentos, desde diseño del sistema del suministro de agua de la red municipal, hasta la validación del subsistema de distribución de agua grado inyectable. Desde la concepción del proyecto se planteo contar con un sistema escalable, en rendimiento y tecnología, por tanto es un proyecto que habrá que someter a monitoreos rigurosos y evaluaciones periódicas. El sistema de agua diseñado cumple con todos los prerequisites establecidos y reacciona de manera inmediata a fluctuaciones en la demanda de agua. Para mantener el sistema de agua operando eficientemente, se estableció un programa de muestreo y análisis periódico de los principales puntos del proceso, tras haber identificado los parámetros críticos, límites de control, límites de alerta, límites de acción y rangos operativos en condiciones normales y de reto. El diseño garantiza que el sistema de agua para uso farmacéutico cumple con los requerimientos de manufactura, con la calidad del producto y con la regulación sanitaria nacional. Una vez controlado el sistema, el proceso de obtención de agua satisface perfectamente los aspectos considerados en los programas de gestión de calidad, enmarcados siempre dentro de los procesos de mejoramiento continuo y permitiendo revisiones ágiles del mismo.

# INTRODUCCIÓN

En la actualidad la industria farmacéutica presenta día a día ventajas competitivas en las diversas líneas de productos farmacéuticas, por lo que Bonaplast S.A. de C.V. está preparándose para formar parte de esta innovación con actitud ética y exitosa, para lograrlo debe contar con instalaciones y procedimientos normalizados de operación adecuados, cumpliendo en todo momento con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's) que aseguren la calidad, cantidad y pureza del producto fabricado.

El agua es la sustancia más usada en la industria farmacéutica, ya sea como disolvente o ingrediente para los preparados farmacéuticos, en el lavado de envases o en las operaciones de limpieza de áreas y equipos durante los procesos de fabricación; el diseño, la instalación y la operación de sistemas para producir agua purificada y agua para la fabricación de inyectable incluyen componentes, técnicas de control y procedimientos similares. Los atributos de calidad de ambas solamente difieren en la presencia del requisito de endotoxina bacteriana en el agua para fabricación de inyectables y en sus métodos de preparación, al menos en la última etapa de preparación. Las similitudes en los atributos de calidad proporcionan suficientes bases comunes en el diseño de sistemas de agua para cumplir ambos requisitos. La diferencia crítica es el grado de control del sistema y los pasos finales de purificación necesarios para asegurar la eliminación de endotoxinas bacterianas.

La producción de agua para uso farmacéutico emplea operaciones unitarias secuenciales (pasos de proceso), que dan por resultado los atributos específicos de calidad del agua y protegen la operación de los pasos de procesos subsecuentes. La operación unitaria final usada para producir agua para fabricación de inyectables se ha limitado a destilación.

La selección de operaciones unitarias específicas y las características del diseño del sistema de purificación de agua deben tener en cuenta la calidad del agua empleada como materia prima, la tecnología elegida para el procesamiento posterior, el grado y complejidad del sistema de distribución y los requerimientos de la farmacopea nacional en su edición vigente apropiados.

Por los requerimientos del caso se requiere: una excelente elección en el tipo de tecnología a utilizar, un adecuado diseño, una excelente evaluación y por supuesto una rápida puesta en marcha por lo que no se permite tener curva de aprendizaje y se tiene que iniciar la producción inmediatamente.

Bonaplast S.A. de C.V. consciente de todo lo anterior ha decidido diseñar, construir y poner en marcha un sistema de purificación de agua que le permita cubrir sus necesidades para la producción de medicamentos, cumplir con la regulación sanitaria nacional, satisfacer sus requerimientos productivos, alcanzar sus objetivos de venta y al final sus expectativas de crecimiento.

Todo lo anterior sustentado en una gestión de calidad, de mejora continua, de validación y certificación permanente que le permita elevar sus estándares de calidad.

Por tanto la operación confiable de un sistema de agua, no puede separarse de un diseño robusto, una validación efectiva y el mantenimiento preventivo a tiempo y consistente.

# FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA

## 1.1 Principios y técnicas de control moderno de la calidad

Partiendo de los principios de la calidad y su forma de ser vista por las organizaciones de todo el mundo, este trabajo se apoya en las aportaciones de los más reconocidos promotores de la calidad, en primera instancia podemos citar a W. Edwards Deming quien se destacó por impulsar el uso del control estadístico de procesos para la administración de la calidad, promovió el proceso continuo de mejora con características propias para planear, hacer, verificar y actuar hasta resolver la problemática. Principios que comparte con Joseph M. Juran en su trilogía de la calidad, enfatizando en la planeación de la calidad y la secuencia universal de mejoramiento e introduciendo el concepto de autocontrol, al igual, la palabra “control” representa una herramienta de la administración, para Feigenbaum quien define: “Calidad significa lo mejor para ciertas condiciones del cliente. Estas condiciones son: el uso actual y el precio de venta del producto”. (1)

Philip Bayard Crosby, implementa la palabra de la prevención como una palabra clave en la definición de la calidad total, de ahí que propone 4 pilares que deben incluir un programa corporativo de la calidad, los cuales son: participación y actitud de la administración, administración profesional de la calidad, programas originales y reconocimiento. (1)

Una valiosa aportación de Ishikawa es el diagrama causa-efecto, el cual es una herramienta que sirve para encontrar, seleccionar y documentar las causas de variación de calidad en la producción. (1)

Shigeo Shingo, sus sistemas tienen una filosofía de “cero inventarios en proceso”, este no sólo es un sistema, sino que es un conjunto de sistemas que nos permiten llegar a un determinado nivel de producción con lo que podemos cumplir el “justo a tiempo”. (1)

Estas son las atribuciones de calidad más utilizadas actualmente y siempre se recomienda no usarlas de manera aislada, sino hacer combinaciones entre ellas para así, obtener un resultado más óptimo. (1)

## **1.2 Aplicaciones del Sistema de Calidad**

La secretaria de salud a través de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, “Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos”, define las Buenas prácticas de fabricación como el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las prácticas adecuadas de fabricación (PAF) como “el área de garantía de la calidad que asegura que los

productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización”. El principio rector de las PAF es que la calidad forma parte integral de la elaboración del producto, y no es algo que ciertamente se somete a prueba en el producto. (2) Por consiguiente, con esto se asegura que el producto no sólo cumple con las especificaciones finales, sino que se ha hecho por los mismos procedimientos y en las mismas condiciones cada vez que se elabora. (2)

### **1.3 Nuevas tendencias de validación**

La vocación de la industria farmacéutica desde siempre ha sido producir medicamentos de calidad. Hoy día este concepto adquiere mayor validez al realizar actividades dentro de un marco de cumplimiento y convicción de calidad total, donde la validación es imprescindible para su cumplimiento. (3)

La validación ha ido evolucionando en función de las demandas de calidad mas rigurosa, anteriormente esta sólo se enfocaba a procesos validados (pruebas y análisis), ahora con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's), se han ido desarrollando recomendaciones e incorporando requerimientos que han evolucionado hasta requerimientos normativos farmacéuticos nacionales e internacionales que se deben cumplir. Bajo este rubro tenemos: (3)

- Los Requerimientos del Usuario (URS, por sus siglas en inglés).

- Las Especificaciones de Funcionalidad (Funcional Specification, por sus siglas en inglés).
- Pruebas en el lugar de manufactura (FAT, por sus siglas en inglés).
- Comisionamiento.
- Evaluación de impacto al sistema y sus componentes.

Para iniciar un proceso de validación es necesario realizar un rastreo previo, el cual es una combinación del Requerimiento del Usuario (URS, por sus siglas en inglés), las especificaciones de diseño y las especificaciones de funcionalidad. Básicamente estos elementos conforman el ciclo de vida de un proceso de validación.

Para llevar a cabo un proceso de validación se requiere contar con un plan de proyecto, establecer los requerimientos de usuario (URS, por sus siglas en inglés), contar con las especificaciones tanto de diseño como de funcionalidad del sistema, del equipo o del proceso de manufactura del medicamento, estructurar matrices de muestreo, programar y dar seguimiento a auditorías y finalmente la realización de pruebas comisionamiento.

Con base a lo anterior, tenemos que actualmente la validación apunta hacia la integración de nuevos requerimientos que permiten fortalecer la validación aplicada a los procesos de manufactura, procesos de limpieza, equipos, sistemas críticos, procesos de empaque, métodos analíticos, sistemas de control automático, instalaciones, materiales y personal. Sin embargo, aunado a esto, hay que demostrar que durante la realización de los procesos con fines de fabricación, el sistema o equipo continúa en estado validado, y esto se hace a través de un



programa de mantenimiento o monitoreo. También se recomienda contar con un sistema de control de cambios que justifique mantener el sistema validado o en caso contrario su revalidación. (3) (Ver figura 1)



Figura 1. El nuevo ciclo de vida de validación.<sup>3</sup>

Para iniciar el proceso de validación, en lo que corresponde a la etapa de construcción, debemos realizar pruebas en el lugar de manufactura denominadas pruebas en el lugar de fábrica (Factory Acceptance Test, por sus siglas en inglés). (3)

Para dar continuidad al proceso de validación, debemos considerar el comisionamiento que corresponde a la etapa de verificación, el cual se rige bajo las Buenas Prácticas de Ingeniería (Ver figura 2). Esta etapa nos señala que el

equipo debe cumplir con todos los requisitos de diseño, antes de entrar a la etapa de calificación. (3)

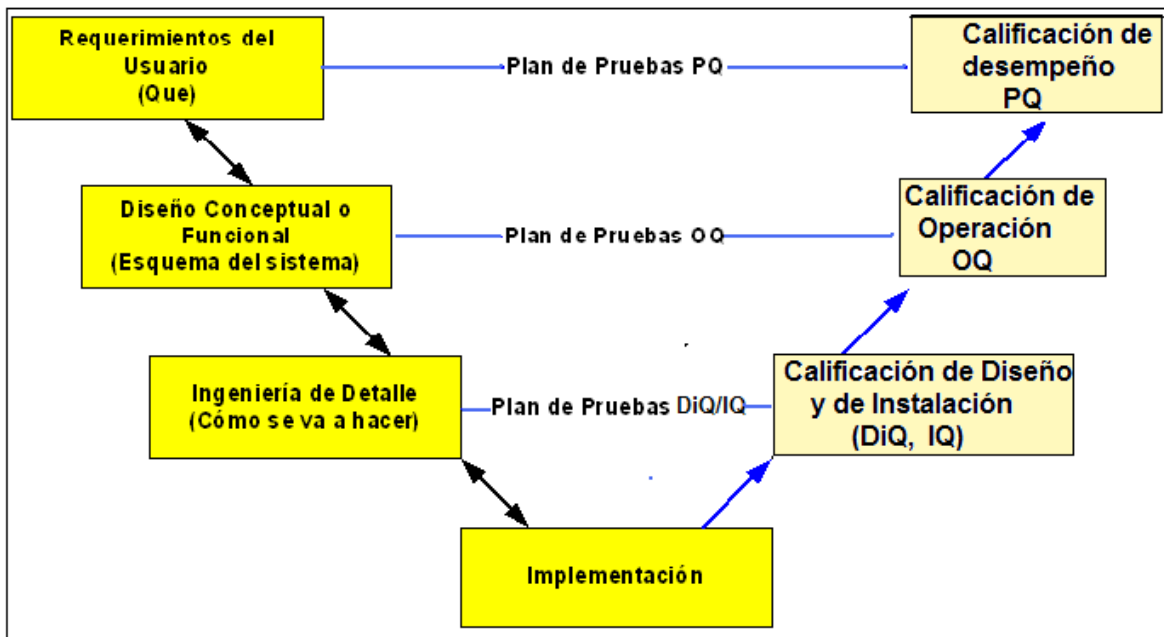


Figura 2. Relaciones básicas para la calificación de impacto directo. <sup>3</sup>

Antes de iniciar la etapa de calificación es necesario realizar un análisis que considere si un sistema o equipo es de impacto directo o indirecto al producto.

Hablamos de un impacto directo cuando este tiene un efecto en la calidad del producto, Para el caso del sistema de agua para uso farmacéutico, se requieren por lo menos de los siguientes análisis: la conductividad, análisis de pH, compuestos orgánicos totales (TOC, por sus siglas en inglés), límites microbianos, presencia de endotoxinas. (Ver figura 1). (3)

Se trata de un impacto indirecto del sistema de agua para uso farmacéutico el subsistema de suministro de agua potable tiene un impacto indirecto puesto que

no tiene efecto sobre la calidad del producto pero posiblemente al final del sistema de tratamiento de agua para uso farmacéutico suple a un sistema que sí lo tiene.

Un sistema de impacto directo se califica o se valida con base a los requisitos de los Sistemas de las Buenas Prácticas de Manufactura Actuales (cGMP, por sus siglas en inglés) o Buenas Prácticas de Fabricación Vigentes BPF(v). Cuando son sistemas de impacto indirecto lo que se tiene que hacer es una verificación debidamente documentada. (3)

En la práctica es conveniente integrar comisionamiento con calificación y validación cumpliendo con las buenas prácticas de documentación, obteniendo un proceso de validación eficiente y eficaz (Ver figura 3). (3)

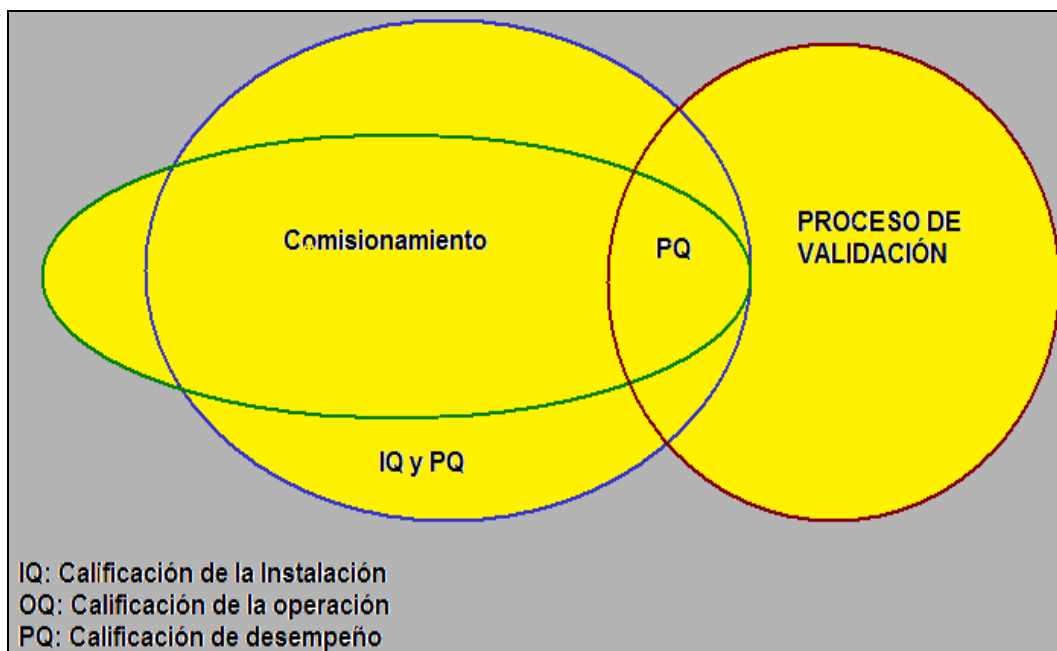


Figura 3. Integración de Comisionamiento, Calificación, Validación. <sup>3</sup>

#### **1.4 Requerimientos básicos para la validación del sistema de agua purificada**

Uno de los objetivos a cumplir con los requerimientos de validación de los sistemas de agua purificada, es demostrar que todas las actividades desde la instalación de la red de suministro hasta el sistema de purificación de agua para uso farmacéutico, nos aseguren que el proceso es consistente y confiable y por ende el mantenimiento del estado validado; además de considerar todos los esfuerzos internos (instalación, estudio dinámico, calificación de la Instalación y de la operación, procedimientos). Estos esfuerzos son asignados a un grupo y/o personas nombradas con responsabilidades y aquellas con una responsabilidad mayor, coordinarán sus esfuerzos para asegurar que los suministros y equipos cumplen con las especificaciones del diseño, y aseguramos que la calidad del agua este de acuerdo con la normatividad nacional vigente, de aquí derivan las bases para la elaboración del plan maestro de validación, en el cual se establecen las políticas, lineamientos, procedimientos, requerimientos básicos, plan de actividades, suministros marcas, referencias y responsabilidades para la calificación del sistema de agua para uso farmacéutico desarrollados por la empresa farmacéutica. (4)

## **1.5 Optimización del sistema de agua con una estrategia basada en la mejora continua.**

El establecimiento de la confiabilidad de los sistemas de purificación, almacenamiento y distribución de agua para uso farmacéutico, requiere un periodo adecuado de observación, análisis y control. En donde se puedan evaluar sistemáticamente los resultados operativos, tomar acciones de ajuste, establecer parámetros de control y alerta. (4)

Las instalaciones de agua farmacéutica se deben adherir a los criterios del diseño técnico, la mayoría de los cuales se incluyen en las guías Internacional Standard Parenteral Education (ISPE, por sus siglas en inglés). (5)

Durante el periodo de vida de la operación, los sistemas de agua farmacéutica pueden sufrir desviaciones eventuales de su funcionamiento normal. Los métodos de análisis de riesgo (AR, por sus siglas en inglés) se aplican generalmente para estudiar estas situaciones, ya que ilustran aquellas limitaciones a las cuales está sujeta una instalación con respecto a las fallas y facilita la eliminación o mitigación de sus consecuencias con acciones anticipadas. (6)

Los métodos de AR han sido usados en varias aplicaciones industriales, recientemente han tomado un significado especial en los procesos de manufactura farmacéutica. En particular el análisis de árbol de fallas (FTE, por sus siglas en inglés) y el análisis de modos y efectos de fallas (FMEA por sus siglas en inglés) han demostrado su efectividad en el análisis de la instalación. (6)

Este estudio aplicado al tratamiento del agua de abastecimiento y a la instalación del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico nos revela la importancia de los componentes, su incidencia en éste y en otros procesos dependientes y proporciona un diseño para establecer las mejoras a la instalación técnica y operacionalmente. (6)

#### **1.6 Requerimientos regulativos para diseño y construcción del sistema de distribución de agua para su uso farmacéutico.**

La implementación de un sistema de calidad (SC) ayuda a cumplir la regulación vigente nacional e internacional relacionada con la seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza de un proceso o un producto, en la medida que el SC incluya el mínimo de requisitos regulativos de las buenas prácticas de fabricación, se cumplirá con la calidad del producto así como las necesidades del fabricante. (7)

De aquí se consideran y evalúan los siguientes aspectos.

- Calidad del agua, a la entrada del sistema.
- Calidad del agua, producto del sistema.
- Consumo del agua, producto.

Para la producción de agua purificada puede ser usado cualquier metodología validada que asegure lograr el cumplimiento con las especificaciones.

En combinación con un control apropiado de contaminantes orgánicos y de partículas el paso de mayor interés en la generación de agua purificada es la desmineralización, este puede ser logrado a partir del tratamiento con resinas de intercambio de iones, el uso de membranas de osmosis inversa o una combinación de éstos métodos. (7)

El diseño de un tren de desmineralización incluye un paso inicial para remover la mayoría del mineral seguido de un pulidor que asegura una calidad consistente de acuerdo con las normas oficiales. (7)

La eliminación de contaminantes por destilación es de los primeros métodos de purificación de agua usados por la industria farmacéutica. En un destilador por termocompresión, parte de la energía necesaria para efectuar el cambio de fase es energía mecánica. Durante el arranque, la energía requerida para evaporar el agua de alimentación proviene de una fuente externa de calor. El vapor generado es alimentado a la entrada de succión de un compresor. Al ser comprimido, la temperatura del vapor aumenta, generando calor latente liberado en la condensación que es aprovechado para llevar el agua de alimentación al punto de ebullición, reducido ventajosamente por el vacío creado por la succión del compresor. Esto permite reducir de manera importante el suministro de calor en la fase de evaporación una vez puesto en marcha el proceso. Ya que trabaja a temperaturas reducidas es mitigada la formación de incrustaciones. Por ende disminuye la necesidad de pre-tratamiento, pero es necesario aumentar el caudal de purga para arrojar del sistema los minerales contenidos en el agua de

alimentación. Este tipo de destilador es dedicado exclusivamente a productos inyectables de gran volumen. (Ver figura 4). (7)

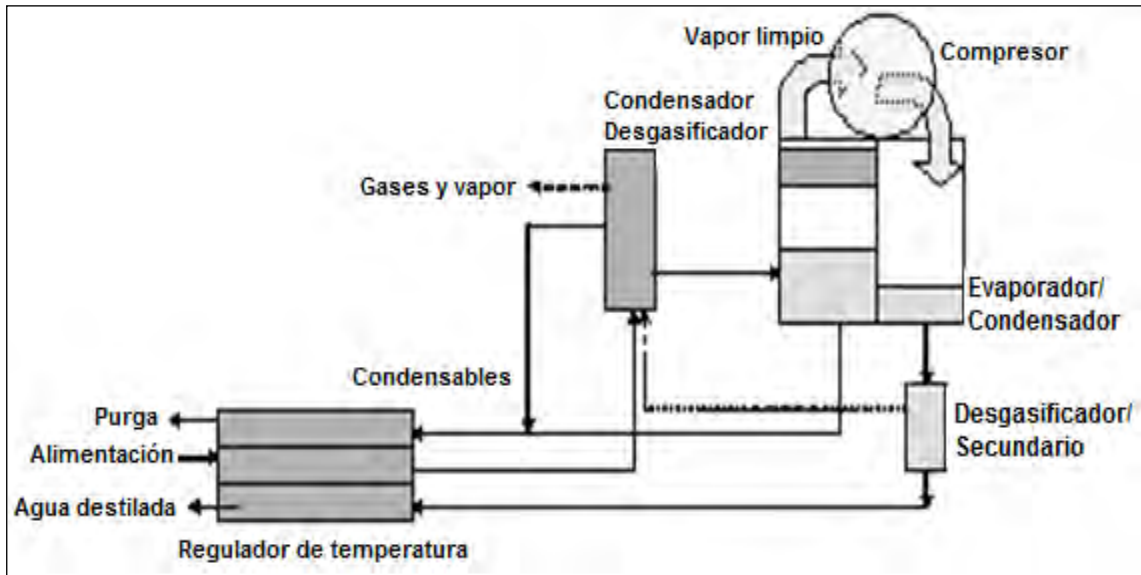


Figura 4. Destilador por termocompresión.<sup>7</sup>

Las autoridades sanitarias recomiendan establecer un sistema de calidad que asegure los resultados de purificación, validar todo el sistema de obtención de agua para demostrar que el proceso es reproducible, establecer el tipo de equipo y los parámetros de operación y los controles del sistema considerando límites de alerta y límites de acción.(8, 10)

El diseño y construcción del área del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico debe de estar de acuerdo con las operaciones que en él se efectúen, permitiendo además su limpieza, orden y mantenimiento, prevenir la contaminación del área y materiales. (9)



Dentro del alcance de la instalación debe de existir una lista del proceso, que incluya los requerimientos críticos para cada pieza de los equipos críticos y sus instrumentos. (9)

La construcción de la instalación debe cumplir con planos arquitectónicos, hidráulicos, especificaciones, servicios críticos y auxiliares. Cualquier cambio requerido durante el curso se realizará acorde con el procedimiento de control de cambios y deberá ser revisado, aprobado y documentado antes de la implantación. (9)

El sistema de distribución deberá ser revisado constantemente con el fin de evitar fugas, la presión debe ser constante y en continuo movimiento, el diseño y construcción debe considerarse los desagües que prevengan la acumulación de desechos, tuberías identificadas. (Ver figura 5). (9)

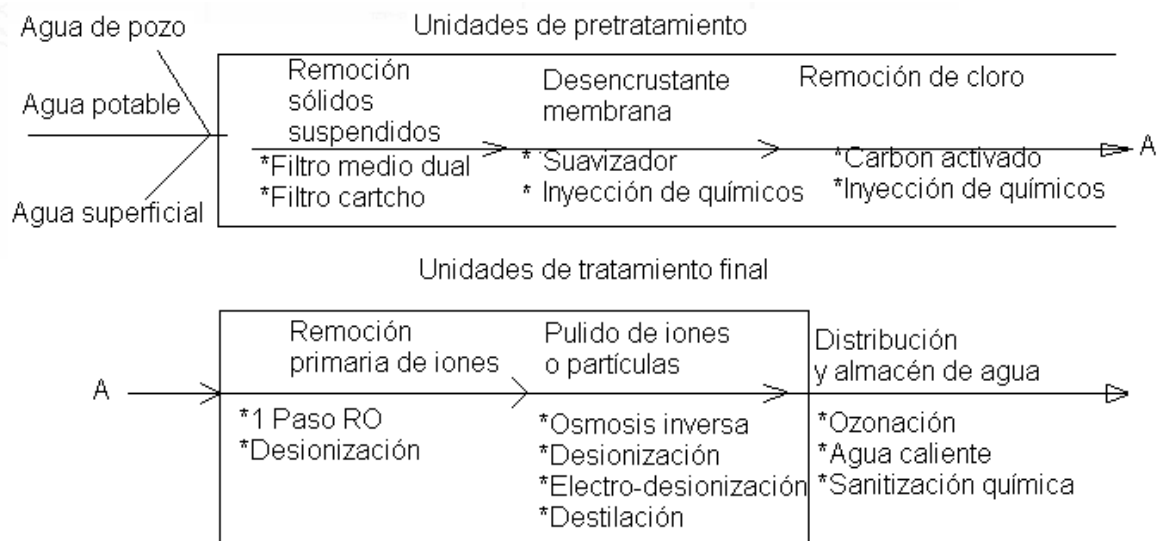


Figura 5. Diseño de un sistema de agua para uso farmacéutico.<sup>7</sup>

Dependiendo de las características propias de cada diseño, cuatro factores principales determinan que una planta farmacéutica posea las condiciones requeridas para una operación y un mantenimiento óptimo:

**a) Confiabilidad:**

Puesto que se debe satisfacer en todo momento los requerimientos de calidad estipulados. Por ello todos los equipos y unidades de la planta deben operar satisfactoriamente bajo condiciones extremas de calidad del agua por lo tanto los operadores deben estar en capacidad de responder adecuadamente a los cambios del caudal de agua ruda y a las modificaciones de calidad de la misma. (4)

**b) Flexibilidad:**

Asegura que la producción normal de la planta, la cual debe estar en capacidad de operar continuamente aunque haya uno o más equipos o unidades fuera de servicio por mantenimiento o reparación. Los operadores deben asegurarse de que todos los componentes importantes de los equipos: bombas, motores, dosificadores de sustancias químicas, válvulas, tenga una unidad de reserva disponible. (4)

**c) Mano de Obra:**

La mano de obra es esencial en todo programa de operación y mantenimiento. En toda planta de purificación de agua es necesario que el personal de operación tenga capacidad técnica para operar el equipo y las unidades de la planta, así como para adecuar la dosificación de sustancias

químicas y el grado de tratamiento a las variaciones de calidad del agua cruda. (4)

**d) Automatización y control:**

El grado de automatización y control debe ser tal que provea máxima confiabilidad en la operación de la planta. Por lo tanto equipos y controles automáticos de difícil operación manual no son recomendables, pues pueden causar más problemas que beneficios en la operación general de la planta. Para mantener una planta de purificación de agua en la máxima calidad del producto es necesario realizar análisis físicos, químicos y microbiológicos, de conformidad con un programa de muestreo y análisis, cuya frecuencia e intensidad son función de los problemas particulares de calidad de agua. El equipo debe ser suficiente para realizar los análisis requeridos para el control continuo y permanente de la operación. (4)

## **1.7 Requerimientos de calidad del agua para uso farmacéutico**

Desde los inicios de la industria farmacéutica, el agua que es utilizada para la elaboración de productos ha sido considerada como un ingrediente. Por lo que es necesario asegurar la calidad de los dos principales niveles de agua para los procesos de manufactura: agua purificada y agua grado inyectable. La diferencia de las clasificaciones consiste primordialmente en un control microbiológico, ya que desde el punto de vista físico y químico, los requerimientos que se establecen

en la farmacopea de los estados unidos mexicanos vigente, son idénticos para las dos clasificaciones (7).

La calidad fisicoquímica y microbiológica del agua empleada en la industria farmacéutica debe cumplir con los requisitos de todas las pruebas indicadas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos vigente, que se describen a continuación en las tablas 1-3: (8)

Tipo de Agua	Límite de alerta	Limite de acción
Agua purificada	$\leq 50$ UFC/mL	$\leq 100$ UFC/mL
	Ausencia de patógenos	Ausencia de patógenos

Tabla 1. Calidad Microbiológica del agua purificada <sup>(9, 10)</sup>

Punto de Muestreo	Límites Permisibles	Límites Permisibles Patógenos	Endotoxina Bacteriana
Toma directa del destilador	$\leq 0$ UFC/100 mL	Ausente	$\leq 0.25$ UE/mL
Tanque de almacenamiento	$\leq 10$ UFC/100mL	Ausente	$\leq 0.25$ UE/mL

Tabla 2. Calidad Microbiológica del agua grado inyectable <sup>(9, 10)</sup>

Prueba	Especificación
pH	Entre 5.0 y 7.0.
Conductividad	Cumple los requisitos
Cloruros	No más de 0.5 mg/L
Sulfatos	Ausencia de Turbidez.
Amoniaco	No más de 0.3 ppm
Calcio	La solución formada no debe producir turbidez
Dióxido de carbono	La mezcla debe permanecer transparente.
Sustancias oxidables	No debe permanecer el color rosa.
Nitratos	No más de 0.2 ppm
Sólidos totales	No más de 0.001%.

Tabla 3. Calidad fisicoquímica del agua uso farmacéutico <sup>(9, 10)</sup>

La calidad del agua purificada también habrá de tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- **Compuestos orgánicos totales (TOC, por sus siglas en inglés).** La determinación de Carbono Orgánico Total es una medida indirecta de las moléculas orgánicas presentes en el agua para uso farmacéutico determinadas como carbono. Actualmente los instrumentos en línea de medición de TOC, proveen una medida de la contaminación orgánica y éstos reemplazan las pruebas de sustancias oxidables. (9)
- **Conductividad.** La conductividad en agua permite determinar cuantitativamente la cantidad de iones disueltos en ella y tres son las

variables que puede afectar la lectura: temperatura, pH y presencia de gases disueltos, fundamentalmente  $\text{CO}_2$ . La conductividad del agua teóricamente pura es de  $18.26 \Omega/\text{cm}$  a  $25^\circ\text{C}$ . Al aumentar la contaminación iónica la conductividad disminuye. (9)

- **Microorganismos.** Estos pueden vivir y crecer en agua, aunque el flujo turbulento minimiza la contaminación por bacterias, el agua que está cerca de la superficie de los tanques, tuberías y filtros puede ser un medio de cultivo. Los nutrientes y las bacterias pueden acumularse en las superficies y formar colonias; las bacterias pueden después emigrar para contaminar otras partes del sistema de agua, que puede ser difícil de limpiar una vez que han sido contaminados. (9)
- **Sílice.** Éste existe en estado disuelto y en estado de partícula en el agua y puede entrar en el agua pura desde la alimentación de agua cruda o de un flujo de recirculación después de contactar yacimientos de sílice. Los niveles de sílice pueden reducirse por medio de membranas de filtración y de resinas de intercambio aniónicas. (9)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la velocidad de crecimiento del laboratorio farmacéutico, se requiere el diseño, construcción y puesta en marcha de un sistema de purificación de agua para uso farmacéutico que cumpla con la demanda de agua y soporte el incremento exponencial en sus ventas. Para sustentar este incremento será imprescindible elevar la capacidad de producción de agua uso farmacéutico; por lo que es necesario instalar un nuevo equipo que permita evaluar el gasto del sistema en cada una de las operaciones unitarias y que cuente con las siguientes características básicas:

- Un tren de filtración en la entrada de la toma municipal.
- Un tren de desmineralización.
- Un destilador.
- Un circuito de distribución de agua.
- Equipo para almacenamiento de agua.
- Equipo para bombeo de agua.
- Panel de instrumentación de variables de procesos.

La calidad de agua de alimentación a la planta es considerablemente inferior a la calidad requerida para la elaboración de productos. El agua tratada a nivel municipal típicamente contiene un nivel elevado de impurezas, dependiendo del nivel deseado de control de partículas, los contaminantes en suspensión pueden ser removidos del caudal por medio de filtros de diferentes tipos, de esta manera el agua obtenida requiere de un sistema de almacenamiento capaz de cubrir las reservas de agua para la demanda de producción. Asimismo el diseño del tren de desmineralización dependerá del análisis de agua de alimentación. Para lograr la

producción de una manera eficiente, el diseño considera además la alimentación de agua al destilador. De igual manera el diseño del sistema de obtención de agua grado inyectable debe considerar la destilación por termocompresión.

De acuerdo a estas necesidades el equipo ha instalar debe estar diseñado en base al agua de alimentación y debe cumplir con el consumo establecido por los requerimientos de producción de 52,000 Litros de agua mensuales y con la calidad de un sistema de purificación de agua para uso farmacéutico.

Es importante mencionar, que la capacidad del equipo será la indicada anteriormente, pero su rendimiento estará en función de los siguientes parámetros: calidad del agua que alimenta al equipo y el consumo de agua utilizada para la producción.



# OBJETIVOS

## 3.1. OBJETIVO GENERAL

- Diseñar, construir y poner en marcha un sistema de purificación de agua para uso farmacéutico, de acuerdo a las normas establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos en su edición vigente.

## 3.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Diseñar, construir y poner en marcha un sistema de purificación de agua para ser evaluado conforme a las prácticas adecuadas de fabricación (PAF).
- Asegurar que el equipo y el diseño de los sistemas involucrados puedan operar consistentemente dentro de los límites establecidos.
- Demostrar confiabilidad y consistencia en el proceso de desmineralización por intercambio iónico y en el proceso de destilación por termocompresión.
- Verificar que las condiciones de operación son óptimas para asegurar que el sistema de obtención de agua nos proporcione agua para los diferentes procesos con la calidad requerida.

## **HIPÓTESIS**

Al diseñar, construir e instalar un sistema de purificación de agua para uso farmacéutico que opere adecuadamente, se obtendrá de manera reproducible y consistente un proceso de purificación, que cumpla con la calidad que se establece en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos en su edición vigente.

# METODOLOGIA

## 5.1 Realizar las bases de diseño para el proyecto.

5.1.1 Definición de los Requerimientos del Usuario.

5.1.2 Definir los criterios de aceptación para los equipos e instalaciones de la planta purificadora de agua de uso farmacéutico en cumplimiento a la regulación nacional. (NOM-127-SSA1-1994, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos en su edición vigente y a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1994).

5.1.3 Realizar la evaluación del nivel de impacto del sistema

5.1.4 Realizar la evaluación del nivel de impacto del componente en la operación

5.1.5 Realizar la revisión de diseño

## 5.2 Analizar el agua de suministro de acuerdo con lo establecido en la NOM-127-SSA1-1994 descrito en la tabla 4.

Prueba	Especificación
Descripción	Líquido transparente, incoloro e inodoro
Color	20 unidades de color verdadero en la escala de platino-cobalto.

Tabla 4. Análisis de agua de suministro <sup>(13)</sup>

<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>
Olor y sabor.	Agradable
Turbiedad	5 unidades nefelométricas (UTN) o su equivalente en otro método.
Aluminio	0.20 mg/L
Arsénico	0.05 mg/L
pH	Entre 6.5 a 8.5.
Cloruros	No más de 250 mg/L
Amoniaco	No más de 0.5 mg/L
Nitratos	No más de 10 mg/L.
Sólidos disueltos totales 1000.00	No más de 1000 mg/L
Calcio	La solución formada no debe producir turbidez.
Sulfatos (como $\text{SO}_4^{2-}$ )	400.00 mg/L
Cadmio	0.005 mg/L
Cianuros (como $\text{CN}^-$ )	0.07 mg/L
Dureza total (como $\text{CaCO}_3$ )	500.00 mg/L
Cobre	2.00 mg/L
Fenoles o compuestos fenólicos	0.001 mg/L
Flúor	1.50 mg/L
Sodio	200.00 mg/L
Bario	0.70 mg/L

Continuación Tabla 4. Análisis de agua de suministro <sup>(13)</sup>

<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>
Fierro	0.30 mg/L
Manganeso	0.15 mg/L
Mercurio	0.001 mg/L
Nitratos	10.00 mg/L
Nitritos (como N)	0.05 mg/L
Nitrógeno amoniacal (como N)	0.50 mg/L
Cromo total	0.05 mg/L
Aluminio	0.20 mg/L
Arsénico	0.05 mg/L
Plaguicidas en microgramos/l	0.03 mg/L
Clordano (total de isómeros)	0.30 mg/L
DDT (total de isómeros)	1.00 mg/L
Hexaclorobenceno	0.01 mg/L
Heptacloro y epóxido de heptacloro	0.03 mg/L
Metoxicloro	20.00 mg/L
Plomo	0.025 mg/L
Sustancias activas al azul de metileno	0.50 mg/L
Trihalometanos totales	0.20 mg/L
Zinc	5.00 mg/L
Límites microbianos	500 UFC/mL

Continuación Tabla 4. Análisis de agua de suministro <sup>(13)</sup>

5.2.1 Realizar el análisis de riesgo

### **5.3 Describir el diseño final del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico**

### **5.4 Seleccionar la tecnología de tratamiento de agua para uso farmacéutico, descripción del sistema y sus componentes.**

5.4.1 Aprobar la tecnología de tratamiento de agua.

### **5.5 Instalar el equipo por subsistemas.**

5.5.1 Emitir la documentación de soporte: Bases de construcción, bases de diseño eléctrico, bases de diseño mecánico, bases de diseño de instrumentos, selección de tecnología de equipos y nivel de automatización, requerimientos de usuario (especificaciones de diseño y funcionales), memorias de cálculo.

### **5.6 Describir el Plan de comisionamiento y calificación.**

5.6.1 Describir el programa de pruebas para puesta en marcha (comisionamiento) por subsistemas.

5.6.2 Verificar la instalación del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico.

### **5.7 Certificar la instalación y la operación**

5.7.1 Ejecutar los protocolos de calificación de instalación, calificación de operación.

### **5.8 Certificar el Funcionamiento**

5.8.1 Ejecutar el protocolo de calificación de desempeño

### **5.9 Realizar el reporte final de calificación**

**5.10 Realizar el reporte del cierre de comisionamiento y calificación.**

**(Propuestas para mantener el sistema en operación alineada a criterios de aceptación establecidos.)**

**5.11 Establecer las revisiones periódicas al sistema de purificación de agua para uso farmacéutico.**

# RESULTADOS

## 6.1 Descripción de las bases de diseño para el proyecto

Se presenta en el anexo A.1 el resumen de la lista de las bases de diseño emitidos en la fase de ingeniería preliminar, los cuales definen las especificaciones y los criterios de aceptación para el proyecto, de esta lista se extraen los requerimientos de usuario.

Las bases de diseño describen exactamente como se requiere el funcionamiento del sistema. Las bases de diseño contienen las especificaciones para el equipo y sus componentes (hardware, software, sistema de control e instrumentación, condiciones ambientales, funcionalidad).

### 6.1.1 Definición de los requerimientos de usuario

En el anexo A.2 se incluyen los requerimientos de usuario para el diseño del sistema de agua para uso farmacéutico se establecieron de acuerdo a las necesidades de producción en cada sección del sistema y son los siguientes:

### 6.1.2 Definición de los criterios de aceptación para los equipos e instalaciones de la planta purificadora de agua de uso farmacéutico.

Se establece el criterio de aceptación para los equipos e instalaciones en el diseño del sistema de tratamiento de agua correspondientes a los subsistemas I pre-tratamiento de agua potable (tabla 5), subsistema II tratamiento de agua para uso farmacéutico (tabla 6), subsistema III



obtención de agua grado inyectable (tabla 7), subsistema IV circuito de distribución de agua grado inyectable (tabla 8).

<b>Subsistema I Pre-tratamiento de agua potable</b>		
<b>Equipo</b>	<b>Función</b>	<b>Criterio de Aceptación</b>
Filtros pulidores:	Retención de partículas mayores a 50 micras	Filtro de cartucho de micro-fibras de polipropileno con una retención nominal de 50 micras de tamaño de poro
Filtro de carbón activado	Remoción de olores	Cartucho de carbón activado con capacidad de filtración: 2000 L/h, tubería y válvulas de distribución PVC de 1in, presión de trabajo: 0 a 5 Kg/cm <sup>2</sup>
Filtro de arenas	Remoción de partículas	Material de filtración: Arenas, sílica, gravas y antracita, con capacidad de filtración de 2000 L/h. Tubería y válvulas de distribución PVC de 1in. Presión de trabajo: 0 a 5 Kg/cm <sup>2</sup>
Clorinador	Efecto desinfectante	Equipo semiautomático de dosificación programable cada 24 h.

Tabla 5 Equipos seleccionados para el subsistema I pre-tratamiento de agua potable

<b>Subsistema II Tratamiento de agua para uso farmacéutico</b>		
<b>Equipo</b>	<b>Parámetro</b>	<b>Criterio de Aceptación</b>
Desmineralizador	Flujo de alimentación	28.26 m <sup>3</sup> /s
	Dureza del agua de alimentación	284 ppm

Tabla 6. Equipos seleccionados para el subsistema II tratamiento de agua para uso farmacéutico

<b>Subsistema II Tratamiento de agua para uso farmacéutico</b>		
<b>Equipo</b>	<b>Parámetro</b>	<b>Criterio de Aceptación</b>
Desmineralizador	Volumen suavizar a	Alimentación a la columna en un período de 8 h cada uno intermitente, con flujo de 28.6 m <sup>3</sup> /s equivalente a 13,728 gal/8 h.
Filtros pulidores	Filtro de arenas.	Material de filtración: Arenas, sílica, gravas y antracita. Filtro con capacidad de filtración de 2000 L/h Tubería y válvulas de distribución PVC de 1in Presión de trabajo: 0 a 5 Kg/cm <sup>2</sup>
	Filtro de carbón activado	Cartucho de carbón activado con capacidad de filtración: 2000 L/h, tubería y válvulas de distribución PVC de 1in, presión de trabajo: 0 a 5 Kg/cm <sup>2</sup>
	Retención de partículas mayores a 5 micras	Cartucho de micro-fibras de polipropileno con una retención nominal de 5 micras de tamaño de poro
Lámpara ultravioleta	Desinfección	Capacidad de filtración: 2000 L/h Material de la lámpara: acero inoxidable.

Continuación Tabla 6. Equipos seleccionados para el subsistema II tratamiento de agua para uso farmacéutico

<b>Subsistema III Obtención de agua grado inyectable</b>		
<b>Equipo</b>	<b>Parámetro</b>	<b>Criterio de Aceptación</b>
Destilador	Flujo destilación	Capacidad de destilación de agua grado inyectable a 60 L/h.

Tabla 7. Equipos seleccionados para el subsistema III obtención de agua grado inyectable.

<b>Subsistema IV Distribución de agua grado inyectable</b>		
<b>Equipo</b>	<b>Parámetro</b>	<b>Criterio de Aceptación</b>
Loop	Distribución de agua grado inyectable	Tubería de acero inoxidable 316L, 214 grift, capacidad de distribución a máximo 5 PSI mínimo 3 PSI, con flujo turbulento
Bomba sanitaria		Acabado sanitario, presión de trabajo 1.5 HP

Tabla 8. Equipos seleccionados para el subsistema IV de distribución de agua grado inyectable

### 6.1.3 Evaluación del nivel de impacto del sistema

En el anexo A.3 se presenta la evaluación de impacto de sistemas realizada de acuerdo al nivel de impacto y criticidad que tiene el sistema sobre el producto. Se identifica cada subsistema como impacto directo en calidad del producto.

### 6.1.4 Evaluación del nivel de impacto del componente en la operación.

En el anexo A.4 se presenta la evaluación del nivel de impacto de componentes acorde al diseño preliminar del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico. Este documento es la base para el desarrollo subsiguiente de los protocolo de calificación en las etapa de instalación y operación de tal manera que se identifica como componentes críticos con impacto directo en la calidad del producto y que deben ser sujetos a calificar siendo estos los equipos para obtención de agua purificada y obtención de agua grado inyectable, el estado fisicoquímico y microbiológico del agua para uso farmacéutico de cada subsistema a reproducir como parámetro crítico.

### 6.1.5 Revisión de diseño

En el anexo A.5 se evidencian las revisiones de diseño ejecutadas para todos los subsistemas en las siguientes etapas apropiadas de la terminación de la ingeniería. Para los sistemas de impacto directo, las revisiones se documentan realizando una *lista de verificación* que confirma que el diseño es conveniente para su uso previsto y conforme a los requerimientos regulatorios.

### 6.2 Resultados de los análisis del agua de suministro:

El contenido de constituyentes químicos en el agua de suministro (red municipal) se analizó con lo establecido en la NOM-127-SSA1-1994. Las pruebas para descripción, color, olor y sabor, turbiedad, amoníaco, nitrato, sólidos disueltos totales, calcio, límites microbianos rebasaron los límites establecidos por la norma (Ver tabla 9).

<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>
Descripción	Líquido transparente, incoloro e inodoro	No Cumple
Color	20 unidades de color verdadero en la escala de platino-cobalto.	No Cumple
Olor y sabor.	Agradable	No Cumple

Tabla 9. Análisis de agua de suministro <sup>(13)</sup>

<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>
Turbiedad.	5 unidades nefelométricas (UTN)	No Cumple
Aluminio	0.20 mg/L	Cumple
Arsénico	0.05 mg/L	Cumple
pH	Entre 6.5 a 8.5.	Cumple
Cloruros	No más de 250 mg/L	Cumple
Amoniaco	No más de 0.5 mg/L	No Cumple
Nitratos	No más de 10 mg/L.	No Cumple
Sólidos disueltos totales	No más de 1000 mg/L	No Cumple
Calcio	La solución formada no debe producir turbidez.	No Cumple
Sulfatos(como SO <sub>4</sub> =)	400.00 mg/L	Cumple
Cadmio	0.005 mg/L	Cumple
Cianuros (como CN <sup>-</sup> )	0.07 mg/L	Cumple
Dureza total (como CaCO <sub>3</sub> )	500.00 mg/L	No Cumple
Cobre	2.00 mg/L	Cumple
Fenoles o compuestos fenólicos	0.001 mg/L	Cumple
Flúor	1.50 mg/L	Cumple
Sodio	200.00 mg/L	No Cumple
Bario	0.70 mg/L	Cumple
Fierro	0.30 mg/L	Cumple

Continuación Tabla 9. Análisis de agua de suministro <sup>(13)</sup>

Prueba	Especificación	Resultado
Sodio	200.00 mg/L	No Cumple
Bario	0.70 mg/L	Cumple
Fierro	0.30 mg/L	Cumple
Manganeso	0.15 mg/L	Cumple
Mercurio	0.001 mg/L	Cumple
Nitratos (como N)	10.00 mg/L	Cumple
Nitritos (como N)	0.05 mg/L	Cumple
Nitrógeno amoniacal (como N)	0.50 mg/L	Cumple
Cromo total	0.05 mg/L	Cumple
Plaguicidas en microgramos/l:	0.03 mg/L	Cumple
Clordano (total de isómeros)	0.30 mg/L	Cumple
DDT (total de isómeros)	1.00 mg/L	Cumple
Hexaclorobenceno	0.01 mg/L	Cumple
Heptacloro y epóxido de heptacloro	0.03 mg/L	Cumple
Metoxicloro	20.00 mg/L	Cumple
Plomo	0.025 mg/L	Cumple
Sustancias activas al azul de metileno	0.50 mg/L	Cumple
Trihalometanos totales	0.20 mg/L	Cumple
Zinc	5.00 mg/L	Cumple
Límites microbianos	500 UFC/mL	No Cumple
Patógenos	<b><i>Escherichia coli</i></b>	No Cumple

Continuación Tabla 9. Análisis de agua de suministro <sup>(13)</sup>

#### 6.2.1 Reporte del análisis de riesgo.

En el anexo A.6 se evidencia el análisis de riesgo, que predetermina los pasos que se tomaron para completar la implementación de las actividades para prueba y liberación de equipo, comisionamiento y la calificación, considerando el cumplimiento con la regulación sanitaria, en el cual se establece un plan de respuesta a los riesgos en el proyecto y revisiones periódicas para determinar la aparición de nuevos riesgos que pueden afectar al proyecto negativa o positivamente. A través de este proceso se aseguran que los riesgos identificados se traten oportunamente.

#### **6.3 Descripción del diseño final del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico.**

El diseño final del sistema de purificación de agua se sintetiza en el plano final. Para revisión de aspectos específicos ver Instalación punto 6.5

#### **6.4 Selección de tecnologías de tratamiento de agua para uso farmacéutico.**

Se seleccionaron las siguientes tecnologías partiendo de lo establecido en los requerimientos de diseño finales para equipos e instalaciones del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico, como resultado del análisis de riesgo. (Tabla 10, tabla 11, tabla 12 y tabla 13):

<b>Tecnología para el subsistema I pre-tratamiento de agua potable</b>	
<b>Equipo</b>	<b>Especificación</b>
Filtro de carbón activado	<p>Altura 1.50 m</p> <p>Diámetro: 40 cm</p> <p>Capacidad de filtración: 2000 L/h</p> <p>Material de filtración: Carbón activado.</p> <p>Tubería y válvulas de distribución PVC de 1in</p> <p>Presión de trabajo: 0 a 5 Kg/cm<sup>2</sup></p>
Filtro de arenas	<p>Altura 1.50 m</p> <p>Diámetro: 40 cm</p> <p>Capacidad de filtración: 2000 L/h</p> <p>Material de filtración: Arenas, sílica, gravas y antracita</p> <p>Tubería y válvulas de distribución PVC de 1 in</p> <p>Presión de trabajo: 0 a 5 Kg/cm<sup>2</sup></p>
Filtro pulidor 20 micras 5 micras	<p>Altura: 1 m</p> <p>Diámetro: 40 cm</p> <p>Capacidad de filtración: 2000 L/h</p> <p>Material de filtración: 4 cartuchos de celulosa poliéster</p> <p>Tubería y válvulas de distribución: material tipo PVC de 1in</p> <p>Material del filtro: acero inoxidable</p> <p>Presión de trabajo: 0 a 5 Kg/cm<sup>2</sup></p>

Tabla 10. Equipos seleccionados para el subsistema I pre-tratamiento de agua potable



<b>Tecnología para el subsistema II tratamiento de agua para uso farmacéutico</b>	
<b>Equipo</b>	<b>Especificación</b>
Luz ultravioleta	Capacidad de filtración: 2000 L/h Material de la lámpara: acero inoxidable
Tanque de almacenamiento	Diámetro 24 in Altura: 72 in
Desmineralizador	Flujo de alimentación a desmineralizador de 28.26 gal/min Resistividad del agua de proceso 5 a 6 $\mu$ S
Filtros pulidores	Filtro de cartucho de micro-fibras de polipropileno con una retención nominal de 20/45 $\mu$ de tamaño de poro
Conexiones, tubería, y válvulas de muestreo	Material tipo PVC: hasta el demineralizador Acero inoxidable partir del destilador por termocompresión
Tanque de almacenamiento	Acero inoxidable 316L La altura de la columna de agua en el tanque de almacén es deseable que sea de 4.5 de altura buena desinfección

Tabla 11. Equipos seleccionados para el subsistema II tratamiento de agua para uso farmacéutico

<b>Tecnología para el subsistema III obtención de agua grado inyectable</b>		
<b>Equipo</b>	<b>Parámetro</b>	<b>Descripción</b>
Destilador	Flujo destilación	Destilación por termocompresión 60 L/h

Tabla 12. Equipos seleccionados para el subsistema III obtención de agua grado inyectable.

<b>Subsistema IV distribución de agua grado inyectable</b>		
<b>Equipo</b>	<b>Parámetro</b>	<b>Descripción</b>
Circuito de distribución	Distribución de agua grado inyectable	Tubería de acero inoxidable 316L, 214 grift, capacidad de distribución a máximo 5 PSI mínimo 3 PSI, con flujo turbulento

Tabla 13. Equipos seleccionados para el subsistema IV de distribución de agua grado inyectable.

#### 6.4.1 Aprobación de la tecnología de tratamiento de agua.

Se emitió documento aprobatorio para proceder a la compra de equipos y su respectiva instalación.

### 6.5 Instalación del equipo por subsistemas.

Los equipos instalados se presentan en el diagrama correspondiente. Anexo A.7

#### 6.5.1 Emisión de la documentación soporte:

En el anexo A.8 se evidencia la lista de verificación de la documentación de soporte: Toda la documentación del proyecto, se compila y administra en el paquete de entrega del comisionamiento y calificación del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico, en un resumen de la matriz del paquete de entrega como una herramienta de administración del proyecto que es actualizada anualmente para seguir el estado de los documentos generados y entregados (no requiere aprobación.).

Los paquetes de documentación son integrados después de la puesta en marcha del sistema o antes de la liberación del sistema de agua para uso farmacéutico para el uso rutinario de la producción.

## **6.6 Describir el Plan de comisionamiento y calificación**

6.6.1 Describir el programa de pruebas para puesta en marcha (comisionamiento) por sistema.

En el anexo A.9 se evidencian las pruebas de comisionamiento a manera de hojas de verificación “lista de verificación” individuales para la verificación de la instalación y para la verificación de las pruebas funcionales con los criterios de aceptación. El plan de prueba de comisionamiento identifica todas las pruebas de comisionamiento, incluyendo las pruebas de ejecución de fábrica (FAT, por sus siglas en inglés).

6.6.2 Verificar la puesta en marcha y operación del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico

6.6.3

6.6.3.1 Resumen de las pruebas para la puesta en marcha del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico en la etapa de comisionamiento.

### **Subsistema I**

El abastecimiento del agua de la red municipal comprende de los siguientes equipos que fueron retados en capacidad de filtración, limpieza y sanitización automática tienen efecto de mejora sobre la calidad de agua de entrada.

Las dos cisternas construidas como vasos comunicantes tienen la capacidad de almacenamiento de 13,100 L de agua municipal cada una, el diseño desnivelado de la construcción favorece la sedimentación en la cisterna de recepción lo cual disminuye el contenido de solutos suspendidos al distribuir el agua desde la segunda cisterna hacia subsistema II.

### Subsistema II

El sistema de desmineralización de agua es en base al uso de resinas de intercambio iónico, esta integrado por equipos que favorecen el tratamiento de agua así como la calidad del agua de proceso, se encuentran instalados en un tren de tratamiento previo al proceso de desmineralización en el siguiente orden:

- Una Lámpara U.V
- Un Lecho Profundo
- Un filtro de carbón activado
- Un Suavizador
- Desmineralizador de resinas de intercambio iónico mixto

El equipo procesa de 4000 L a 5000L de agua desmineralizada, con resistividad de 5 a 6  $\mu\text{S}$ , el gasto del sistema entre cada regeneración se evalúa en un promedio de 3692 litros, compuesto de resina catiónica fuerte/resina aniónica fuerte. Flujo promedio de operación 10 gal/min. Para su funcionamiento se requiere de una presión mínima de 30 PSI

El diseño del tren de desmineralización depende del análisis de agua de alimentación, la eliminación de 400 a 2000 g/m<sup>3</sup> se ve favorecida en una reducción de los mismos a un factor de 1000 a 5000 g/m<sup>3</sup>.

El proceso de desmineralización por resinas de intercambio iónico es el paso para remover la mayoría del mineral precedido de un sistema de pretratamiento que asegura una calidad consistente de acuerdo a las normas oficiales. Esta estrategia, es necesaria también a raíz de que para operar de una manera económica los diferentes tipos de pulidores requieren una calidad de agua de suministro superior a la del agua de alimentación de la planta.

### Subsistema III

El Sistema de Destilación por termocompresión marca US Filter Ponzini, produce agua destilada para uso de inyectables, con un sistema de PLC, un compresor de vapor del tipo centrífugo, intercambiador de temperatura, alimentación de agua y enfriador del producto de destilado, domo de condensación de vapor puro. El equipo tiene una capacidad de producción de 60 L/h de agua destilada.

### Subsistema IV

El sistema de distribución esta compuesto por un sistema de bombeo que distribuye al circuito de agua grado inyectable. Presenta un flujo de 8 ft/s y el número de reynolds es mayor a 38000 por lo que el flujo turbulento es el adecuado para su uso.

## **6.7 Certificación del funcionamiento.**

6.7.1 La certificación del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico es aprobada por los departamentos de aseguramiento de calidad, el departamento responsable del proceso (producción) y el área de mantenimiento, la aprobación del documento es la autorización para la ejecución de la etapa de desempeño del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico y se documenta en el anexo A.11

6.7.2 Ejecución de los protocolos de calificación de instalación, calificación de operación.

Los protocolos de calificación de instalación y operación fueron ejecutados para cada subsistema de impacto en la evaluación de componentes. Ver anexo A.12.

## **6.8 Certificación del desempeño**

6.8.1 Ejecución del protocolo para calificación de desempeño.

El protocolo para la calificación del desempeño fue desarrollado para cada sistema de impacto directo y componentes críticos indicados en el anexo A.13.

## **6.9 Realizar el reporte final de calificación**

El reporte final de calificación se realizó para cada subsistema, se resumieron las actividades de las etapas de calificación y la terminación exitosa de la ejecución de los protocolos. (Anexo A.14)

#### **6.10 Realizar el reporte del cierre de comisionamiento y calificación.**

Se realiza el reporte de la etapa de comisionamiento y calificación resumiendo la documentación de soporte para ambas etapas, incluye propuestas para mantener el sistema en operación alineadas a criterios de aceptación establecidos por las especificaciones de usuario. (Anexo A.15).

**6.11 Revisiones periódicas al sistema de purificación de agua para uso farmacéutico.** Las revisiones periódicas se establecen para cada subsistema en un programa anual de monitoreo fisicoquímico y microbiológico al término de la ejecución exitosa del protocolo del desempeño. (Anexo A.16).

## **ANALISIS DE RESULTADOS**

### **Subsistema I**

Debido a la calidad del agua que abastece a Bonaplast S.A. de C.V., se diseñó un sistema de filtración compuesto por un filtro de carbón activado, un filtro de 20 micras y un lecho profundo que nos permiten eliminar partículas y olores propios de la red municipal. Los resultados reportados en la calificación del desempeño del sistema Instalado son favorables ya que disminuyen considerablemente la carga bacteriana del agua en uso. Por lo tanto el sistema se encuentra bajo control según las especificaciones del la NOM-127-SSA-1994.

### **Subsistema II**

El tren de desmineralización y el lecho mixto de resinas aniónicas y catiónicas propuestos en este estudio demuestran que la obtención de agua purificada se encuentra dentro de los requerimientos de Bonaplast S.A de C.V. y las especificaciones de la farmacopea nacional en su edición vigente para fabricación de medicamentos.

### **Subsistema III**

En el sistema de destilación por termocompresión USF Ponzini se obtiene agua grado inyectable dentro de las especificaciones de la farmacopea nacional en su edición vigente, cumpliendo con los requerimientos del protocolo para la calificación del desempeño FACAL-2-015-03.



## **Subsistema IV**

El sistema de distribución presenta un flujo de 8 ft/s y el número de Reynolds es mayor a 38000 por lo que el flujo turbulento es el adecuado para su uso.

### **Validación del Sistema.**

De acuerdo a la estrategia de validación (fase I, fase II, fase III); en los subsistemas II y III, se demuestra que el sistema de purificación opera dentro de las especificaciones funcionales y de la farmacopea nacional en su edición vigente. Por lo que se decide en comité de validación la aprobación para el uso rutinario del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico en cada subsistema. La aprobación inicial de la certificación funcional cumple con la exigencia en la obtención de resultados uniformes acordes con las especificaciones durante 30 días consecutivos en su primera fase de ejecución. Por otra parte, la aprobación definitiva de la ejecución del protocolo de desempeño requiere la obtención de resultados uniformes acordes con las especificaciones por los siguientes 4 meses que comprenden la fase II, y 4 meses adicionales para la fase III, una vez concluidas estas dos fases se podrá declarar el sistema validado. Es importante mencionar que en el transcurso de tiempo entre la fase II y la fase III se efectuaron satisfactoriamente todos los procedimientos de operación rutinaria, demostrando que se tiene un proceso de obtención de agua para uso farmacéutico reproducible, confiable y consistente.

## CONCLUSIONES

8.1. La certificación del sistema se soporta en actividades de comisionamiento y en la ejecución de las etapas de calificación (instalación, operación, desempeño).

8.2. El establecimiento de la confiabilidad del sistema de purificación, almacenamiento y distribución de agua para uso farmacéutico, requiere un monitoreo rutinario de análisis en el cual se evalúan sistemáticamente los resultados dentro de los parámetros de control.

8.3. Por lo que se determina que el sistema de tratamiento de agua para uso farmacéutico (agua purificada y agua grado inyectable) se encuentra controlado y dentro de especificaciones de la farmacopea nacional en su edición vigente, establecidas en el protocolo para la calificación del desempeño correspondiente.

8.4. Después de concluir las fases de evaluación y en base a los resultados obtenidos el sistema se encuentra operando satisfactoriamente;

- El agua obtenida cumple parámetros de la farmacopea nacional en su edición vigente (físicoquímicos y microbiológicos).
- Los subsistemas integrantes trabajan eficientemente tanto individual como colectivamente.
- La capacidad operativa del sistema cumple con lo esperado ya que satisface las necesidades de producción, para lo cual fue proyectado.
- Si se mantiene el sistema sin cambios, con un programa de mantenimiento rutinario y con evaluaciones periódicas programadas; las

evaluaciones podrían disminuirse impactando directamente en ahorros para la empresa.

El sistema de agua diseñado cumple con todos los prerrequisitos establecidos de diseño. El diseño garantiza que el sistema de agua para uso farmacéutico cumple con la regulación sanitaria nacional, con la calidad intrínseca de los diferentes productos y con las necesidades de manufactura. Una vez liberado el sistema, el proceso de obtención de agua se alinea consistentemente a políticas del sistema de gestión de calidad, cumpliendo la encomienda organizacional de mejoramiento continuo.

# **SUGERENCIAS PARA MANTENER EL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AGUA EN CONDICIONES DE PROCESO OPTIMAS Y DE VALIDACIÓN**

## **9.1 Subsistema I**

Con base al estudio realizado se observa que la calidad del agua municipal que abastece al laboratorio farmacéutico, presenta resultados con variaciones microbiológicas que están en función de las estaciones del año, por lo que se sugiere el estudio de un sistema de abastecimiento de agua fuente-pozo para mejorar la calidad de agua de entrada al sistema de purificación de agua para uso farmacéutico.

## **9.2 Subsistema II**

- Realizar las sanitizaciones periódicamente y el mantenimiento preventivo al tren de desmineralización.
- Instalar un sistema de ozonificación después del sistema de desmineralización.
- Adaptar al sistema de purificación la recirculación del agua purificada.

## **9.3 Subsistema III y IV**

Con el fin de optimizar el proceso de obtención y distribución de agua grado inyectable, en la fabricación de estériles y lavado de material estéril se listan las siguientes sugerencias:

- Automatizar el tanque de alimentación PF-056-04 al destilador.

- Instalar un analizador de conductividad, pH en el punto de uso de fabricación de productos asépticos.
- La instalación de un analizador de carbono orgánico total en línea como control del agua grado inyectable.

El departamento de ingeniería seguirá vigilando los programas de monitoreo rutinarios al sistema de purificación de agua para uso farmacéutico.

## REFERENCIAS

- 1) Villagrana I. Principios y técnicas del control moderno de la calidad. Informacéutico, 2005:12 (6): 34-52.
- 2) Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). Ginebra 1998.
- 3) Plaza E. 2002. Nuevas tendencias de la FDA en Validación. Informacéutico, 2002: 9 (5): 49-53.
- 4) Hernández J. Como implementar un plan maestro de validación. Informacéutico, 2003: 10 (3): 31-38.
- 5) Guías ISPE Baseline Guides for New and Removated Facilities, Pharmaceutical Engineering 2001:1(4).
- 6) Toledo A. Mejora de un sistema de agua farmacéutica basada en un enfoque de análisis de riesgo. Pharmaceutical Technology en español 2007: 5 (6):34-45.
- 7) Hans G. Principios básicos para la generación de agua purificada Informacéutico, 2004: 11 (2): 35-44.
- 8) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7<sup>a</sup>. Ed. 2000.
- 9) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8<sup>va</sup>. Ed. 2008
- 10) Norma Oficial Mexicana Nom-059-SSA1-1994. Buenas Prácticas de Fabricación para los establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos
- 11) The United States Pharmacopeia, The national formulary, USP 30 NF. 2007. 25 p22.

- 12) Gordon M.. Purificación de aguas y tratamiento y remoción de aguas residuales México: ed. Limusa, 1971: 265-291.
- 13) Norma Oficial Mexicana Nom-127-SSA1-1994, Salud ambiental. Agua para uso y consumo humano. Límites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización.
- 14) NOM-013-SSA1-1993. Requisitos sanitarios que debe cumplir la cisterna de un vehículo para el transporte y distribución de agua para uso y consumo.
- 15) NOM-014-SSA1-1993. Procedimientos sanitarios para el muestreo de agua para uso y consumo humano, en sistemas de abastecimiento de agua públicos y privados.
- 16) NOM-112-SSA1-1994. Bienes y servicios. Método de prueba para la determinación de cadmio, arsénico, plomo, estaño, cobre, fierro, zinc y mercurio en alimentos, agua potable y agua purificada por espectrometría de absorción atómica.
- 17) Grupo de Trabajo sobre control e inspección de los medicamentos. Versión final del Anexo 15 de la guía comunitaria de Normas de Correcta Fabricación. Comisión Europea. 2001.
- 18) Supplementary Training Modules on Good Manufacturing Practices. Modules 1. Patr 1. Introduction and the VMP Slide 1 of 22. WHO-EDM. 2001.
- 19) Pharmaceutical inspection convention Pharmaceutical Inspection co-operation Schem. August 2001
- 20) Molina L. Administración de riesgos y toma de decisiones. Informacéutico, 2005: 12 (6): 10-18.

21) Código ASTM A-269/A-270

22) Hernández J. Sistemas críticos agua purificada. *Enfarma*, 2008: 9 (2): 22-25.

23) NOM-008-SCFI-2002 "Sistema general de unidades de medidas".



## GLOSARIO

Análisis de riesgos (AR, por sus siglas en inglés): método destinado a evaluar y clasificar los parámetros fundamentales de la funcionalidad de un equipo o proceso.

Agua purificada: Es obtenida a partir de agua potable por un proceso de destilación, ósmosis inversa, tratamiento por intercambio iónico u otro método apropiado, y no contiene sustancias adicionales. Se utiliza como aditivo en la fabricación de preparados farmacéuticos pero no debe emplearse como aditivo para la fabricación de inyectables.

Agua grado inyectable: Se prepara a partir de agua potable a la que se le dan los tratamientos adecuados seguidos de un proceso terminal de destilación. el agua purificada también puede ser utilizada como punto de partida, sometiéndola de igual manera a un proceso de destilación. Este tipo de agua se utiliza como vehículo o solvente en la fabricación de productos farmacéuticos inyectables.

Buenas Prácticas de Fabricación (BPF): Conjunto de métodos, condiciones, procedimientos y elementos correctos, necesarios para asegurar que el producto cumple con los requerimientos de identidad, seguridad, pureza, calidad y potencia.

Comisionamiento (Commissioning por su traducción al inglés): Procedimiento de ingeniería bien planeado, administrado y documentado para el arranque y entrega de instalaciones, sistemas y equipos al usuario final, que resulta en un ambiente seguro y funcional que cumple con los criterios de diseño establecidos y con las expectativas de los interesados.

Calificación del diseño (DQ, por sus siglas en inglés): Verificación documentada de que el diseño propuesto para las áreas, los sistemas y equipos es adecuado al propósito para el que están destinados.

Calificación de la instalación (IQ, por sus siglas en inglés): Verificación documentada de que las áreas, sistemas y equipos, tal como se han instalado o modificado, se ajustan al diseño aprobado y a las recomendaciones del fabricante.

Calificación de la operación (OQ, por sus siglas en inglés): verificación documentada de que las áreas, sistemas y equipos, tal como se han instalado o modificado, funcionan de la manera esperada en todas las circunstancias de funcionamiento previstas.

Calificación del desempeño (PQ, por sus siglas en inglés): Verificación documentada de que las áreas, sistemas y equipos de la manera en que están conectados entre ellos, pueden ofrecer resultados eficaces y reproducibles basados en el método de elaboración aprobado y en las especificaciones del producto y cumplen con los criterios de aceptación.

Componente: Elemento individual de un sistema, incluyen todos los instrumentos, válvulas automatizadas, indicadores de presión diferencial.

Control de cambios: Un sistema formal por el cual representantes calificados de las disciplinas apropiadas revisan los cambios propuestos o efectuados que puedan influir en el estado validado de las áreas, sistemas, equipos o procesos. Su objetivo es determinar las acciones necesarias para garantizar y documentar que el sistema se mantiene en un estado validado.

Deionización: Proceso que sirve para eliminar todas las sustancias iónicas en una solución. Comúnmente es el proceso de intercambio donde iones y cationes son eliminados independientemente.

Desmineralización: Método efectivo para mejorar los atributos de calidad química del agua para eliminar cationes y aniones.

Destilación: Proceso de separación que utiliza fases de vapor y líquido, esencialmente a la misma temperatura y a la misma presión, para las zonas coexistentes.

Endotoxina: Son lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas, que causan respuesta clínica pirogénica.

Especificaciones de Funcionalidad (Funcional Specification, por sus siglas en inglés): Especifican la funcionalidad del sistema desde satisfacer completamente cada requerimiento de desempeño establecido en los requerimientos de usuario.

Factory Acceptance Test. (FAT, por sus siglas en inglés): Pruebas en el lugar de manufactura.

Hardware: El término proviene del inglés y es definido como el "Conjunto de los componentes que integran la parte material de una computadora"

Intercambio iónico: los polímeros de resina de intercambio iónico están estructurados químicamente para dar grupos funcionales con cargas negativas o positivas que atraen y retienen ciertos contaminantes del agua.

Limites de control: Son niveles que se usan para confirmar que el proceso funciona dentro de las especificaciones del producto.

Limites de acción: Son niveles que, al ser excedidos, indican que el proceso se ha desviado de sus condiciones normales de operación. El rebasarlo implica tomar

una acción correctiva para que el proceso regrese a sus condiciones normales de operación.

Límites de alerta: Son niveles que, al ser excedidos, indican que el proceso puede haberse desviado de sus condiciones normales de operación, son una alarma y no necesariamente requieren de una acción correctiva. Estos deben ser establecidos por el fabricante.

Ozono: Agente oxidante inestable que se compone de tres átomos de oxígeno.

Peor caso (Worst Case, por su traducción al inglés) Condición o conjunto de condiciones que abarquen los límites máximos y mínimos de elaboración, así como las circunstancias, dentro de los procedimientos de elaboración normalizados, que plantean mayores posibilidades de fallos para el producto o proceso en comparación con las condiciones idóneas. Estas condiciones no provocan necesariamente fallos en el producto o proceso.

pH: el valor que determina si una sustancia es ácida, neutra o básica, calculado por el número de iones de hidrógenos presentes.

Pirógeno: Sustancia que es producida por bacterias que ocasiona el incremento de temperatura corporal como respuesta a la presencia de agentes pirógenicos, principalmente endotoxinas bacterianas.

Regeneración de resinas: Poner un ión saturado en un intercambio iónico, desplazando un ión de alta afinidad con uno de baja afinidad.

Requerimientos del Usuario (URS, por sus siglas en inglés): es un documento escrito que define el sistema, en términos de desempeño, adicional requeridos para el desarrollo de la especificación de diseño, comisionamiento, calificación y validación. Se debe de considerar el cumplimiento de requerimientos regulatorios,

venta de productos, recomendaciones del proceso, restricciones operativas, productos químicos que pueden afectar la selección del material, requerimientos de limpieza y esterilización.

Revalidación: Repetición de la validación del proceso para garantizar que los cambios en el proceso o equipo introducidos de conformidad con los procedimientos de control de cambios no afectan negativamente a las características del proceso ni a la calidad del producto.

Sistema: Conjunto de equipos con una finalidad común.

Sistemas de impacto directo: Tienen una influencia directa sobre la calidad del producto. Estos sistemas son diseñados y comisionados de acuerdo a las buenas prácticas de ingeniería. Adicionalmente son sujetos a prácticas de calificación

Sistemas de impacto indirecto: No tienen una influencia directa sobre la calidad del producto. Sin embargo, típicamente son sistemas de soporte de los sistemas de impacto directo. Estos sistemas solo son diseñados y comisionados de acuerdo a las buenas prácticas de ingeniería.

Sistemas de no impacto: es un sistema que no tiene ningún impacto ni directo ni indirecto sobre la calidad del producto. Este sistema solo se encuentra diseñado y comisionado de acuerdo a las buenas prácticas de ingeniería.

Software: Palabra proveniente del inglés, se refiere al equipamiento lógico o soporte lógico de un computador digital, comprende el conjunto de los componentes lógicos necesarios para hacer posible la realización de una tarea específica.

Validación del proceso: Verificación documentada de que el proceso, realizado en los parámetros establecidos puede ofrecer resultados eficaces y reproducibles

para elaborar un medicamento que cumpla sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

Validación: Son sistemas de aseguramiento de la calidad mediante los cuales se establecen evidencias documentadas para demostrar que un proceso conduce a resultados de calidad consistentes dentro de las especificaciones predeterminadas.

## ABREVIATURAS

OMS:	Organización Mundial de la Salud
C.A.T	Cuenta de aerobios totales
TOC	Compuestos orgánicos totales
UFC	Unidades formadoras de colonias
h	Hora
s	Segundos
min	Minutos
in	Pulgadas
L	Litro
μ	Micras
μS	Microsiemens
PSI	Presión
PVC	Polivinílico
gal/min	Galones por minuto
grift:	Acabado de electropulido
g/m <sup>3</sup>	Gramos por metro cúbico
Kg/cm <sup>2</sup>	Kilogramo por centímetro cuadrado
L/h	Litros por hora

Abreviaturas (2, 9, 23)

## ANEXO A.1 Bases de diseño

<b>TITULO:</b>			
<i>Bases de diseño</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-012-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA</b> 1 de 2
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

Código	Descripción del documento
<b>Ingeniería civil</b>	
01-C-MC-001	Bases de diseño
01-C-MC-002	Especificación de construcción drenajes
01-C-MC-003	Memoria de cálculo
01-C-MC-004	Planta farmacéutica secciones y detalles
01-C-MC-005	Drenajes: planta, secciones y detalle
01-C-MC-005	Registros y ductos eléctricos.
<b>Arquitectura</b>	
01-A-MC-001	Bases de diseño
01-A-MC-002	Memoria descriptiva
01-A-MC-003	Arreglo arquitectónico y acabados
01-A-MC-004	Arreglo de plafones, nivel planta farmacéutica
01-A-MC-005	Plano de puertas y ventanas
<b>Ingeniería de proceso</b>	
01-P-MC-001	Bases de diseño de servicios ( vapor , agua helada )
01-P-MC-001	Lista de equipos
01-P-MC-001	Diagrama de tuberías e instrumentación agua
01-P-MC-001	Lista de líneas
<b>Tuberías</b>	
01-T-MC-001	Bases de diseño
01-T-MC-002	Especificaciones de tuberías
01-T-MC-003	Ruta general de tuberías área farmacéutica
01-T-MC-004	Arreglo general de tuberías. área farmacéutica
01-T-MC-005	Catálogo de conceptos tuberías
<b>Eléctrico</b>	
01-E-MC-001	Bases de diseño
01-E-MC-002	Resumen de cargas
01-E-MC-003	Cálculo de alumbrado
01-E-MC-004	Catálogo de conceptos sistema de tierras
01-E-MC-005	Distribución general de alumbrado área farmacéutica
01-E-MC-006	Distribución general de tierras



<b>TITULO:</b>			
<i>Bases de diseño</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-012-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 2 de 2
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

Código	Descripción del documento
<b>Eléctrico</b>	
01-E-MC-007	Distribución general de alumbrado área farmacéutica
01-E-MC-008	Distribución general de contactos
01-E-MC-000	Planta de emergencia, planta farmacéutica
01-E-MC-0010	Calculo de circuitos derivados de alumbrado
01-E-MC-0011	Calculo de circuitos derivados de contactos
01-E-MC-0012	Memoria de calculo alimentadores en baja tensión
01-E-MC-0014	Catálogo de conceptos sistema de alumbrado
01-E-MC-0015	Catálogo de conceptos de luminarias
01-E-MC-0016	Catálogo de conceptos de contactos
01-E-MC-0017	Detalles de instalación sistema tierras.
01-E-MC-0018	Detalles de instalación sistema alumbrado y soportaría
<b>Instrumentación</b>	
01-E-I -001	Bases de diseño
01-E-I -002	Índice de instrumentos
01-E-I -003	Especificación de manómetros
01-E-I -004	Especificación de termómetros bimetálicos
01-E-I -005	Especificación de medidores de flujo
01-E-I -006	Especificación de transmisores de temperatura
01-E-I -007	Especificación de transmisores de humedad
01-E-I -008	Especificación de transmisores de presión diferencial
01-E-I -009	Especificación de válvulas reguladoras de presión
01-E-I -0013	Plano de ruta eléctrica para Instrumentos planta farmacéutica

## ANEXO A.2

### Requerimientos de usuario

<i>TITULO</i>			
<i>Requerimientos de usuario</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-013-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 1 de 2
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	
Requerimiento	Descripción		
<b>Subsistema I</b>			
<b>1</b>	Filtro de cartucho de micro-fibras de polipropileno con una retención nominal de 50 micras de tamaño de poro, con capacidad de filtración de 2000L/h		
<b>2</b>	Cartucho de carbón activado con capacidad de filtración: 2000 L/h, tubería y válvulas de distribución PVC de 1", presión de trabajo: 0 a 5 Kg/cm <sup>2</sup>		
<b>3</b>	Lecho mixto Material de filtración: Arenas, sílica, gravas y antracita. Filtro con capacidad de filtración de 2000 L/h, tubería y válvulas de distribución PVC de 1in, Presión de trabajo: 0 a 5 Kg/cm <sup>2</sup>		
<b>4</b>	Clorinador: Semiautomático de dosificación programable cada 24 h		
<b>5</b>	Cisternas capacidad 13, 100 L, como vasos comunicantes.		
<b>Subsistema II</b>			
<b>6</b>	Una cámara de desinfección de acero inoxidable tipo 304L. Un foco generador de rayos ultravioleta.		
<b>7</b>	Sistema de desmineralización por intercambio iónico mixto, a base de resina catiónica fuerte y resina aniónica fuerte. Volumen de agua a tratar 3000-4000 L. Flujo promedio 10 gal/min. Sistema de tubería: 235 PSI Water 73°C. 1/22 IPS PVCI. Harvel PVC 1 ½ IN sch8 ASTM D 1785. Material de tubería: 850 PSI; 73 PSI, 4°F agua.		
<b>8</b>	Un suavizador con capacidad de tratamiento de dureza de agua de alimentación 284 ppm, con margen de seguridad del 25% para absorber variaciones.		
<b>9</b>	Volumen de alimentación a la columna en un periodo de 8 horas cada uno intermitente, con flujo de 28.6 gal/min		
<b>10</b>	Resina necesaria por tanque 9.5 ft <sup>3</sup> de resina necesaria.		
<b>11</b>	Material de filtración: Arenas, sílica, gravas y antracita. Filtro con capacidad de filtración de 2000 L/h, Tubería y válvulas de distribución PVC de 1in, Presión de trabajo: 0 a 5 Kg/cm <sup>2</sup>		
<b>12</b>	Cartucho de carbón activado con capacidad de filtración: 2000 Lt/h, tubería y válvulas de distribución PVC de 1", presión de trabajo: 0 a 5 Kg/cm <sup>2</sup>		
<b>13</b>	Cartucho de micro-fibras de polipropileno con una retención nominal de 5 micras de tamaño de poro		

<b>TITULO</b>			
<i>Requerimientos de usuario</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-013-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 2 de 2
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	
Requerimiento	Descripción		
<b>Subsistema III</b>			
<b>14</b>	Un sistema de obtención de agua grado inyectable por termocompresión con temperatura del producto a 25 °C, automatizado, con un compresor de vapor tipo centrífugo, intercambiador de temperatura, alimentación de agua y enfriador del producto de destilado, domo de condensación puro.		
<b>15</b>	Cubrir la capacidad de producción de agua grado inyectable máximo 40 lph. Obtener una conductividad del destilado por medio de un conductímetro inmerso en una celda sanitaria calibrada a 1 µS/cm.		
<b>16</b>	Capacidad de destilación de agua grado inyectable a 60 L/h		
<b>17</b>	Limpieza y sanitización automatizada.		
<b>18</b>	Instalación eléctrica en tres fases de voltaje de 220V; 60Hz. mantener la energía a 6.5 kW		
<b>19</b>	Cartucho de Celulosa 0.22 micras absoluto		
<b>Subsistema IV</b>			
<b>20</b>	Tubería de acero inoxidable 316L, 214 grift, capacidad de distribución a máximo 5 PSI mínimo 3 PSI, presión de trabajo 1.5 HP, NPT máx del 1.5 %.		
<b>21</b>	Bomba sanitaria. Acabado en acero inoxidable 316 L. Potencia 1.5 HP 220 V		

## ANEXO A.3

### Evaluación del nivel de impacto del sistema de purificación de agua.

<b>TITULO:</b>			
<i>Evaluación del nivel de impacto del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico en operación</i>			

<b>CODIGO:</b> FAINY-7-014-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 1 de 1
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

**(Resumen de la evaluación del nivel de impacto del sistema)**

Número del subsistema	Descripción	Clasificación
<b>1</b>	Subsistema I Pre-tratamiento de agua potable	Impacto <b>Indirecto</b>
<b>2</b>	Subsistema II Tratamiento de agua para uso farmacéutico	Impacto <b>Directo</b>
<b>3</b>	Subsistema III Obtención de agua grado inyectable	Impacto <b>Directo</b>
<b>4</b>	Subsistema IV Distribución de agua grado inyectable	Impacto <b>Directo</b>
<b>6</b>	Sistema Mecánico	Impacto <b>Indirecto</b>
<b>7</b>	Sistema Eléctrico	Impacto <b>Indirecto</b>
<b>8</b>	Instalaciones Especiales	Impacto <b>Indirecto</b>

## ANEXO A.4

### Evaluación del nivel de impacto de los componentes del sistema de purificación de agua en operación

<b>TITULO:</b>			
<i>Evaluación del nivel de impacto de los componentes del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico en operación</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-015-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 1 de 1
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

**(Resumen la evaluación del nivel de impacto de los componentes)**

Número del subsistema	Descripción	Clasificación
<b>1</b>	Subsistema II tratamiento de agua para uso farmacéutico Desmineralizador	Impacto Directo
<b>2</b>	Subsistema III obtención de agua grado inyectable Sistema de obtención de agua grado inyectable por termocompresión (destilador)	Impacto Directo
<b>3</b>	Subsistema IV distribución de agua grado inyectable Tubería de acero inoxidable	Impacto Directo
<b>4</b>	Sistema mecánico	Impacto Indirecto
<b>5</b>	Sistema eléctrico	Impacto Indirecto
<b>6</b>	Instalaciones especiales	Impacto Indirecto

## ANEXO A.5

### Revisión de diseño

<b>TITULO:</b> <i>Revisión de diseño</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-016-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 1 de 2
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

**(Resumen de la revisión de diseño)**

LISTA DE VERIFICACIÓN	SATIFACE	
	SI	NO
<b>Bases de diseño</b>		
Verificar la lista de documentos de las bases de diseño contengan: número de edición, autorización y datos efectivos con el proyecto.	✓	
Verificar la emisión y autorización del control de cambios.	✓	
Verificar la lista de de los requerimientos de usuario.	✓	
Verificar los criterios de aceptación de los equipos para el control del proceso de obtención de agua desmineralizada y agua grado inyectable.	✓	
Verificar las evaluaciones del nivel de impacto del sistema y de sus componentes	✓	
Verificar el análisis de riesgo para cada subsistema.	✓	
<b>Planos</b>		
Verificar cada plano “De construcción”, “Como esta”, diagramas de equipos y diagrama de flujo de personal, material debe ser correctamente identificado con firma y fecha.	✓	
<b>Equipos</b>		
Verificar la lista de equipos e instrumentos propuestos para el sistema de tratamiento de agua en cada subsistema.	✓	
Verificar las especificaciones de los equipos propuestos para el sistema de tratamiento de agua en cada subsistema.	✓	
Verificar los registros de las pruebas de calibración de instrumentos y el certificado vigente que respalda tales pruebas.	✓	
Sistema de obtención de agua purificada.	✓	
Sistema de obtención de agua grado inyectable.	✓	

<b>TITULO:</b>			
<i>Revisión de diseño</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-016-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 2 de 2
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

**(Resumen de la revisión de diseño)**

<b>LISTA DE VERIFICACIÓN</b>	<b>SATIFACE</b>	
	SI	NO
<b>Instalación</b>		
Verificar las bases de construcción.	✓	
Verificar las bases diseño eléctrico.	✓	
Verificar las bases de diseño mecánico.	✓	
Verificar las bases de diseño de instrumentos.	✓	
Verificar la capacidad y nivel de automatización requeridos de la tecnología seleccionada para el tratamiento de agua.	✓	
Verificar que la documentación de los materiales de construcción que tienen contacto con el producto cumpla con las especificaciones, documentos de construcción, registros de pruebas de comisionamiento, registros de inspecciones visuales sobre plano y diagrama de instrumentación, facilidad de limpieza de tuberías requeridos.	✓	
<b>Procedimientos normalizados de operación</b>		
Verificar la emisión de los procedimientos normalizados de operación de los equipos para cada subsistema.	✓	
<b>Registros de entrenamientos</b>		
Verificar que los registros de entrenamiento cumplan con el procedimiento y sitio de entrenamiento.	✓	
<b>Sistema de control</b>		
Verificar que la documentación de configuración del hardware cuente con copias controladas (revisiones y fechas), debe reflejar el estatus actual.	✓	

## ANEXO A.6

### Reporte del análisis de riesgo

<b>TITULO:</b>			
<i>Reporte del análisis de riesgo</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-017-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 1 de 1
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

#### (Resumen del análisis de riesgo)

Descripción del riesgo	Probabilidad de ocurrencia	Potencial del impacto	Acción de mitigación	Probabilidad de mitigación
Subsistema I Contaminación microbiológica. Presencia de sólidos disueltos y suspendidos. Olor y color desagradable.	A	A	Instalación de tren de filtración. Monitoreo microbiológico y fisicoquímico. Mantenimiento periódico al sistema de filtración.	A
Subsistema II Contaminación microbiana. Presencia de sólidos disueltos y suspendidos	A	A	Instalación de un sistema con efecto germicida, desmineralización con resinas catiónicas y aniónicas fuertes. Monitoreo microbiológico y fisicoquímico. Validación del sistema de agua	A
Subsistema III Contaminación microbiana. Presencia de sólidos disueltos y suspendidos	A	A	Sistema de destilación Monitoreo microbiológico y fisicoquímico. Validación del sistema de agua	A
Subsistema IV Contaminación microbiana.	A	A	Sistema de distribución en acero inoxidable 316L 240 grift. Monitoreo microbiológico y fisicoquímico. Validación del sistema de agua	A

A:

Alta





## ANEXO A.8

### “Lista de verificación” Documentos de soporte

<b>TITULO:</b>			
<i>“Lista de verificación” Documentos de soporte del proyecto diseño construcción y puesta en marcha del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico</i>			
<b>CODIGO:</b>	<b>EDICION:</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>PAGINA:</b>
FAINY-7-018-04	NUEVA	3 AÑOS	1 de 2
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	
<b>LISTA DE VERIFICACIÓN</b>			<b>SATIFACE</b>
			<b>SI</b>
			<b>NO</b>
Verificar la recopilación de los requerimientos de usuario para cada subsistema de impacto directo			✓
Verificar los registros que indican que el sistema se ha mantenido bajo un control de los cambios realizados			✓
Verificar que se cuente con la lista de control de cambios de los equipos que han sido validados anteriormente			✓
Verificar los protocolos de comisionamiento para instalación y operación.			✓
Verificar los registros de pruebas de instalación y operación.			✓
Verificar que la documentación de los materiales de construcción que se encuentran en contacto con el producto cuente con registros de las pruebas, de instalación.			✓
Verificar que los planos del sistema de agua cuenten con inspección visual y coincida con el proceso de obtención de agua.			✓
Verificar los registros de cada instrumento crítico identificado de acuerdo a un procedimiento escrito.			✓
Verificar la vigencia de la calibración de los instrumentos críticos.			✓
Verificar que los registros de calibración indiquen: trazabilidad de los estándares, procedimientos usados, pruebas de los instrumentos utilizados, etiqueta de calibración.			✓
Verificar la lista de los protocolos de calificación de la instalación (IQ), operación (OQ) y desempeño (PQ) para la validación del sistema de agua.			✓
Verificar que la lista de protocolos contenga: Número de Edición y datos efectivos con los protocolos de comisionamiento y validación.			✓
Verificar que todas las ejecuciones de los protocolos cumplan con autorizaciones en sitio y fecha.			✓

<b>TITULO:</b>			
<i>“Lista de verificación” Documentos de soporte del proyecto diseño construcción y puesta en marcha del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-018-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 2 de 2
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

<b>LISTA DE VERIFICACIÓN</b>	<b>SATIFACE</b>	
	SI	NO
Verificar la lista de procedimientos normalizados de operación, limpieza y mantenimiento del sistema de agua.	✓	
Revisar la lista de Protocolos Maestros y asegurar que las ediciones anteriores de los Protocolos de Validación se encuentren actualizadas.	✓	
Verificar que el sistema de control (PLC) cuente con revisiones controladas (Revisión, fecha) y represente el estatus real instalado.	✓	
Verificar que el sistema de distribución de agua cuente con revisión controlada (Revisión, fecha) y represente el estatus real instalado.	✓	
Verificar que existan controles de Presión y de Seguridad.	✓	
Verificar que los resultados obtenidos de pH y conductividad cumplen con las especificaciones del Sistema descritas.	✓	
Verificar que se cuente con la verificación de los dispositivos de seguridad y alarmas.	✓	
Verificar que las pruebas de operación incluyan la recopilación de los registros de datos de los lotes trabajados durante el periodo de evaluación y que cumplan con la especificación requerida.	✓	
Verificar que existan registros de mantenimiento que sustenten las modificaciones realizadas al sistema durante el periodo de evaluación.	✓	
Verificar que las pruebas de arranque incluyan: pruebas normales de operación (en modo manual y automático), Verificación de los controles de operación (temperatura, presión, pH, conductividad), verificación de los ciclos de programación de cada proceso.	✓	
Verificar que el sistema se rete a pérdidas de presión.	✓	
Verificar que el sistema cuente con pruebas de seguridad.	✓	
Verificar que se cuente con registro de entrenamiento del personal que realiza las actividades de operación rutinaria del sistema y del personal que realiza las verificaciones de comisionamiento y calificación.	✓	

## ANEXO A. 9

### Programa de pruebas para puesta en marcha (comisionamiento) por sistema

<b>TITULO:</b>			
<i>Programa de pruebas para puesta en marcha (comisionamiento) por sistema</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-019-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 1 de 2
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

#### (Resumen del programa de pruebas para puesta en marcha por sistema)

Pruebas de puesta en marcha para los subsistema I, II, III, IV	SATIFACE	
	SI	NO
Verificar la lista de requerimientos para la inspección del sistema de agua.	✓	
Verificar que la inspección visual de los planos, diagramas eléctricos, diagramas de tubería e instrumentación, plano de ubicación de equipo e instrumentos refleje lo instalado.	✓	
Verificar los registros de los controles de los instrumentos críticos, deben contar con fabricante, lugar de manufactura, certificado del material de construcción, e incluirse en el programa de mantenimiento preventivo.	✓	
Verificar los registros de los componentes críticos, deben de contar con fabricante modelo, certificado del material de construcción, e incluirse en el programa de mantenimiento preventivo.	✓	
Verificar la configuración, versión establecida para el sistema hardware y la documentación requerida para los controles y potros configurables de los componentes del sistema.	✓	
Verificar los registros de manufactura, modelo, número de serie para el sistema hardware.	✓	
Verificar el sistema de control software: versión, fecha, ubicación del respaldo.	✓	
Verificar el voltaje de la instalación eléctrica debe corresponder al especificado en cada uno de los subsistemas por el proveedor.	✓	

<b>TITULO:</b>			
<i>Programa de pruebas para puesta en marcha (comisionamiento) por sistema</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-019-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 2 de 2
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

**(Resumen del programa de pruebas para puesta en marcha por sistema)**

Pruebas de puesta en marcha subsistema I	SATIFACE	
	SI	NO
Verificar contra plano la línea de tuberías debe reflejar lo instalado.	✓	
Verificar que no existan fugas en la línea de tubería.	✓	
Verificar que los instrumentos operen de acuerdo a lo establecido en los requerimientos de usuario.	✓	
Verificar que las partes mecánicas de cada equipo (flechas y engranes) se encuentren lubricadas y adecuadamente ensambladas.	✓	
Verificar que los sellos mecánicos de los equipos son adecuados para la operación.	✓	
Verificar que el funcionamiento de cada equipo sea acorde al manual de operación.	✓	
Verificar que las presiones de agua, temperatura y flujo (caudal) corresponda con los requerimientos de usuario.	✓	
Realizar las pruebas fisicoquímicas y microbiológicas a cada punto de uso de cada subsistema.	✓	
Contar con registros de consumo diario de agua purificada en cada subsistema.	✓	
Verificar que las sanitizaciones automáticas de cada equipo operen de acuerdo al manual del proveedor.	✓	
Verificar que la calidad de agua al término de cada sanitización cumpla con las especificaciones establecidas para cada subsistema.	✓	
Verificar que se efectúen las sanitizaciones programadas por cada equipo.	✓	

## ANEXO A.10

### Verificación de la instalación

<b>TITULO:</b> <i>Verificación de la instalación</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-020-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 1 de 5
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

Descripción general de la función y sus componentes principales.
<p><u>Subsistema I</u></p> <p>El agua de abastecimiento es de la Red municipal, el flujo de entrada lo indica un medidor de flujo marca kent laurent tipo blindado.</p> <p>El flujo de agua se dirige por tubería de PVC DE 1 ½ in hacia un filtro de celulosa de 20 µ, un filtro de carbón activado, un lecho profundo, obteniendo en este proceso una retención de sólidos y una disminución de contaminación microbiana.</p> <p>El sistema de almacenamiento de agua potable se compone de dos cisternas diseñadas y construidas como vasos comunicantes. El agua se envía por medio de una bomba hacia el hidroneumático de donde se distribuye por tubería de bronce hacia un filtro de 5 µ , el flujo se dirige hacia una lámpara ultravioleta que realiza su efecto germicida antes de llevar el agua a un lecho profundo cuya función es la de retener partículas en suspensión, una columna de carbón activado recibe el agua y elimina los iones cloro, el agua se envía hacia un suavizador cuyas resinas tienen la función de eliminar la dureza del agua continua el flujo hacia el sistema de tratamiento de agua desmineralizada.</p>

<b>TITULO:</b> <b>Verificación de la instalación</b>			
<b>CODIGO:</b> <b>FAINY-7-020-04</b>	<b>EDICION:</b> <b>NUEVA</b>	<b>VIGENCIA:</b> <b>3 AÑOS</b>	<b>PAGINA:</b> <b>2 de 5</b>
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

Lista de los componentes principales	
<b>Componente</b>	<b>Código</b>
Hidroneumático	Código No PF-006-99
Lecho profundo	Código No PF-022-99
Lecho profundo	Código No PF-032-99
Filtro de carbón activado	Código No PF-023-99
Filtro de carbón activado	Código No PF-033-99
Filtro de 20 micras	Código No PF-020-03
Filtro de 5 micras	Código No PF-021-03
Lámpara ultravioleta	Código No PF-042-99
Servicio básico de apoyo	
<b>Componente</b>	<b>Código</b>
Medidor de flujo blindado	Código No PF-059-99
Válvula sanking	Código No PF-060-99
Válvula tipo esfera	Código No PF-061-99
Válvula tipo compuerta	Código No PF-062-99

<b>TITULO:</b> <i>Verificación de la instalación</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-020-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 3 de 5
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

Descripción general de la función y sus componentes principales.	
<u><i>Subsistema II</i></u>	
<p>El suavizador abastece a la columna de resinas por intercambio iónico y realizar el proceso de desmineralización, el tanque de almacenamiento de agua desmineralizada recibe agua filtrada por un diámetro de 0.22 micras grado absoluto. El tanque de almacenamiento de agua desmineralizada alimenta al sistema de obtención de agua para inyectables por medio de una bomba con acabado sanitario.</p>	
Lista de los componentes principales	
<b>Componente</b>	<b>Código</b>
Desmineralizador marca aquapluss.	Código No PF-059-99
Tanque	Código No PF-059-99
Tanque	Código No PF-059-99
Filtro de 0.22 micras absoluto	Código No PF-059-99
Tanque	Código No PF-059-99
Bomba sanitaria	Código No PF-059-99
Servicio básico de apoyo	
Presión de agua de alimentación	30 PSI
Válvula de globo	1 in en la alimentación, con nipple roscado de 1in en la alimentación y descarga
Energía eléctrica	115 V para la luz indicadora del desmineralizador



<b>TITULO:</b> <i>Verificación de la instalación</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-020-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 4 de 5
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

Descripción General de la función y sus componentes principales.	
<u><i>Subsistema III</i></u>	
<p>El sistema de tratamiento de agua para inyectables esta compuesto por una columna de destilación por termocompresión marca USF Filter Ponzini, por medio del cual se produce agua para inyectables, lo integran un sistema de PLC, un compresor de vapor del tipo centrífugo, intercambiador de temperatura, alimentación de agua y enfriador del producto de destilado, domo de condensación de vapor puro. De este equipo de obtiene agua para inyectables por gravedad, la conductividad del destilado se determina por medio de un conductímetro inmerso en una celda sanitaria calibrada a 1 <math>\mu</math>s/cm. y cuenta con una capacidad de producción de 60 L/h.</p>	
Lista de los componentes principales	
<b>Componente</b>	<b>Código</b>
Columna de destilación	Código No. CD01
Domo de presión	Código No. PT 20
Compresor de vapor	Código No. ZZ23
Intercambiador de temperatura	Código No. T-20
Sistema PLC	Código No. S-21
Bomba sanitaria siemens	Código No. PF-032-03
Servicio básico de apoyo	
Instalación eléctrica	220V $\pm$ 3%. trifásica
Presión de operación	1 a 2 Bar

<b>TITULO:</b>			
<i>Verificación de la instalación</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-020-04	<b>EDICIÓN:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 5 de 5
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

Descripción General de la Función y sus Componentes Principales.	
<u>Subsistema IV</u>	
El sistema de distribución de agua para inyectables, se encuentra construido en una tubería de acero inoxidable 316L acabado sanitario y una bomba de recirculación en acero inoxidable 316L, el recorrido inicia en el destilador continúa en el área de fabricación de líquidos estériles y retorna en el área de lavado de líquidos estériles, el sistema cuenta con válvula sanitarias del tipo diafragma TM17ITT.	
Lista de los componentes principales	
<b>Componente</b>	<b>Código</b>
Válvula diafragma TM17 ITT	Código No. PF-130-04
Válvula diafragma TM17 ITT	Código No. PF-131-04
Válvula diafragma TM17 ITT	Código No. PF-132-04
Tubería de acero inoxidable	De acuerdo al tramo de la tubería
Tanque Acero Inoxidable	Código No. Prod.-004-98
Servicio básico de apoyo	
Bomba sanitaria	3 H.P
Presión de operación	1 a 2 Bar

## ANEXO A.11

### Certificación del funcionamiento del sistema de agua

<b>TITULO:</b> <i>Certificación del funcionamiento del sistema de agua.</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-021-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 1 de 2
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	
<b>Objetivo:</b> Documentar la certificación del sistema de purificación de agua.			
<b>Criterio de aceptación:</b>			
<p>El equipo <b>se considera adecuado para ser utilizado</b> si cumple en su totalidad con todas las especificaciones previamente establecidas y las cuales se hacen expresas en la etapa de comisionamiento.</p> <p>El equipo <b>No se considera calificado pero puede ser adecuado para utilizarse</b> y al término de la ejecución de la calificación se debe cumplir en su totalidad con todas las especificaciones previamente expresas en los protocolos de calificación.</p> <p>Sin embargo tras hacer la clasificación de las especificaciones que no se cumplieron estas deben ser únicamente de tipo mayor y de tipo menor. En caso de tener especificaciones de tipo mayor que no hayan cumplido, se debe generar una desviación para darles seguimiento (seguir el PNO correspondiente) y de esta forma hacer la corrección pertinente. Las especificaciones de tipo menor no requieren de una desviación; únicamente en el reporte del comisionamiento se deberá exponer porque razón fue considerada como menor. En caso de tener especificaciones de tipo crítico que no hayan cumplido, se debe generar una desviación para darles seguimiento (seguir el PNO correspondiente) y de esta forma hacer la corrección pertinente sin embargo hasta que esta corrección no se haya terminado no se podrá proceder a realizar un dictamen sobre el comisionamiento ni uso del equipo.</p>			
Clasificación de las especificaciones que No cumplieron durante la etapa de comisionamiento.			
<b>Crítico</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	
¿El incumplimiento de este criterio muestra que el equipo no puede operar bajo sus parámetros establecidos en la especificación emitida por la empresa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿El incumplimiento de este requerimiento pone en riesgo la seguridad de los trabajadores o del producto al momento de que este opere?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

<b>TITULO:</b>			
<i>Certificación del funcionamiento del sistema de agua.</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-021-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 2 de 2

¿El incumplimiento de la especificación infringe alguna ley, norma federal, estatal o municipal, o alguna política de la empresa?			
Mayor			
¿Sin el cumplimiento de la especificación el equipo puede funcionar sin problemas por algún tiempo sin que la calidad y/o resultados analíticos de un material o producto se pongan en duda (pureza, potencia, efectividad, identidad e integridad). Pero debe cumplirse porque la condición puede volverse insegura o peligrosa para los materiales, productos o para el trabajador?			
Menor			
Aún sin el cumplimiento de la especificación, ¿el equipo puede operar sin problemas que afecten la calidad, ni la seguridad del producto, ni de los trabajadores?			
Certificación del funcionamiento del sistema de agua purificada		<b>SATIFACE</b>	
		<b>SI</b>	<b>NO</b>
Las condiciones actuales del sistema son descritos con precisión sobre As-Is P&ID, una copia de la cual fue adjuntada a este documento.		✓	
La información requerida para los instrumentos y controles críticos se documenta basada en el control de cambios. Los instrumentos deben estar adecuadamente etiquetados, calibrados y cargados al programa de calibración.		✓	
La información requerida para los componentes críticos esta documentada con base al control de cambios. Los componentes están adecuadamente etiquetados y cargados al programa de mantenimiento preventivo (PM).		✓	
La información requerida para el sistema de control Hardware y Software está documentada como base para el control de cambios.		✓	
Cualquier desviación que pudiera impactar la calidad del producto ha sido resuelto antes de continuar con la puesta en marcha del sistema de purificación.		✓	
Los componentes del equipo operan como se especificó y cumple con el rango de operación.		✓	
Los Procedimientos normalizados de operación que dan soporte a los equipo son accesibles.		✓	
Los entrenamientos del personal para calificar y operar el sistema ha sido concluido		✓	
<b>AUTORIZACIÓN PARA OPERAR</b>			
Aseguramiento de calidad	Gerencia de Producción	Responsable sanitario	
Las firmas conceden la autorización para operar el sistema de purificación de agua y poder ejecutar los protocolos para la calificación en las etapas de instalación (IQ), operación (OQ) y desempeño (PQ).			

## ANEXO A.12

### Ejecución de protocolos de calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ)

<b>TITULO:</b>			
<b>PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION DEL DISEÑO, INSTALACION Y OPERACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO</b>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-6-003-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 1 de 4
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO		
PRUEBA	SATIFACE	
	SI	NO
<b>DOCUMENTACION</b>		
Verificar que se cuente con los planos, diagramas de flujo, lay out, diagrama de tubería e instrumentación del Sistema de Tratamiento de Agua aprobado por los departamentos involucrados (Nombre, Fecha y Firma)	✓	
Verificar que todos los materiales cuenten con certificados de calidad que indiquen el número de colada y/o número de lote, y estos datos deberán de ser grabados permanentemente en el material.	✓	
<b>IDENTIFICACION DE AREAS, EQUIPOS, INSTRUMENTOS Y ACCESORIOS.</b>		
Verificar que cada subsistema se encuentre identificado.	✓	
Verificar que de todos los componentes y partes, incluidas las partes de repuesto sean los requeridos según la orden de compra y las especificaciones del fabricante	✓	
Registrar la información de cada una de las partes, componentes, equipo auxiliar, instalaciones de apoyo, etc., y compárela con las especificaciones del fabricante	✓	
<b>INSTALACIÓN</b>		
El sistema de agua purificada no deberá tener tramos de tubería que impidan el flujo de no más de 30 cm de longitud de tubería ya que esto propicia el estancamiento del mismo (Piernas muertas).El sistema existente las cuales se encontraran en el área de fabricación de inyectables y en el área de lavado de material de empaque primario.	✓	
Verificar los acabados de las tubería del circuito de agua para inyectables sean en acero inoxidable 316L con electro-pulido de 180 gritt a 240 gritt.	✓	
Verificar que todas las válvulas del sistema sean de tipo sanitario de diafragma y acero inoxidable 316L.	✓	
Verificar la recepción de materiales que se utilicen en la instalación tales como codos, válvulas y demás accesorios.	✓	

<b>TITULO:</b>			
<b>PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION DEL DISEÑO, INSTALACION Y OPERACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO</b>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-6-003-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 2 de 4
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

<b>EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO</b>		
PRUEBA	SATIFACE	
	SI	NO
Verificar que todas las conexiones de instrumentos al sistema sean sanitarias tipo clamp.	✓	
SOLDADURAS: Se deberá contar con el plano isométrico aprobado por los departamentos involucrados que indique la localización de cada una de las soldaduras (Nombre, Fecha y Firma).	✓	
Los inspectores deberán presentar la documentación que los acredite como capacitados para la inspección de soldaduras.	✓	
Todas las soldaduras deberán estar permanentemente identificadas	✓	
PIERNAS MUERTAS: El sistema de agua purificada debe tener soporte cada tres metros para evitar la formación de puntos muertos. CIRCUITO DE DISTRIBUCION: El sistema no deberá tener tramos de tubería que impidan el flujo de no más de 30 cm. de longitud de tubería ya que esto propicia el estancamiento del mismo (Piernas muertas).	✓	
SOPORTES: Los soportes deben resistir las temperaturas superiores a los 300° C. CIRCUITO DE DISTRIBUCION: El circuito de distribución deberá tener soporte cada tres metros para evitar la formación de puntos muertos.	✓	
DRENABILIDAD: El circuito de distribución debe asegurar la completa drenabilidad por lo que las pendientes deben cumplir con un mínimo del 1% de NPT.	✓	
PRUEBA HIDROSTÁTICA.: El sistema debe ser hermético a 1.5 veces la presión de trabajo por un periodo de mínimo 2 horas.	✓	
El sistema de agua purificada debe ser hermético a 1.5 veces la presión de trabajo por un periodo de mínimo 2 horas.	✓	
PASIVACIÓN DEL SISTEMA: Pasivar la tubería de acero inoxidable de acuerdo al procedimiento correspondiente.	✓	
Realizar la limpieza y sanitización del la tubería de acero inoxidable instalada.	✓	
El agua grado inyectable debe cumplir con las especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas para agua grado inyectable	✓	

<b>TITULO:</b>			
<b>PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION DEL DISEÑO, INSTALACION Y OPERACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO</b>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-6-003-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 3 de 4
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

<b>EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO</b>		
PRUEBA	SATIFACE	
	SI	NO
<b>OPERACIÓN</b>		
DOCUMENTACIÓN: La lista de procedimientos debe encontrarse actualizada	✓	
Verificar que se cuente con un procedimiento de limpieza, sanitización y pasivación aprobado por los departamentos involucrados, para mantener el sistema de tratamiento y de pretratamiento de agua libre de contaminación. Y las instrucciones indicadas, en ellos debe reflejar la forma en que se llevan a cabo las actividades.	✓	
Verificar la evidencia del entrenamiento del personal relacionado con la operación, control y mantenimiento del sistema de tratamiento de agua	✓	
<b>INSTRUMENTOS</b>		
Todos los instrumentos de referencia deben tener su calibración vigente y trazables a organismos regulatorios nacionales e internacionales	✓	
Los sensores y dispositivos visuales de operación, alerta y control deben funcionar conforme a las especificaciones de diseño del fabricante o proveedor y dar la respuesta esperada.	✓	
Verificar que los diagramas de flujo incluyan instrumentos y equipos e indiquen los puntos de muestreo para análisis fisicoquímicos y microbiológicos.	✓	
Verificar que se cuente con programa de mantenimiento preventivo y/o correctivo de cada uno de los equipos y accesorios utilizados en el sistema de agua potable, desmineralizada y destilada.	✓	
Verificar que se cuente con una lista de refacciones y corresponder a la indicada por el proveedor.	✓	
El sistema debe tener instaladas válvulas de muestreo antes y después de cada una de las etapas de purificación para que se realicen los muestreos de agua y llevar a cabo los análisis fisicoquímicos y microbiológicos correspondientes.	✓	
Verificar los controles de presión y temperatura para cada subsistema, los resultados registrados debe cumplir con los requerimientos de cada subsistema.	✓	
Verificar que los resultados registrados para el control de pH cumplan con los requerimientos de cada subsistema.	✓	
Verificar que los resultados registrados para el control de conductividad cumplan con los requerimientos de cada subsistema.	✓	

<b>TITULO:</b>			
<b>PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION DEL DISEÑO, INSTALACION Y OPERACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO</b>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-6-003-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 4 de 4
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

<b>EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO</b>		
PRUEBA	SATIFACE	
	SI	NO
Verificar que los registros de temperatura de sanitización cumplan con los requerimientos de cada subsistema.	✓	
Verificar que los parámetros químicos y microbiológicos cumplan con los requerimientos de cada subsistema.	✓	
Verificar que la rata de producción de agua (L / min).del desmineralizador cumpla con los requerimientos de operación.	✓	
Verificar que la rata de producción de agua (L / min).del destilador cumpla con los requerimientos de operación.	✓	
Verificar que el flujo y velocidad del agua cumpla con lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mínimo 5 ft/s (flujo turbulento)</li> <li>○ Número de reynolds &gt; 20000</li> </ul>	✓	
Autorización		
Aseguramiento de calidad	Gerencia de Producción	Responsable sanitario



## ANEXO A.13

### Ejecución del protocolo para calificación de desempeño (PQ)

<b>TITULO:</b>			
<b>PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION DEL DESEMPEÑO DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO</b>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-002-04	<b>EDICIÓN:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 1 de 3
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO				
<p>Instrucciones para la ejecución del protocolo:                      En esta etapa del proceso de validación efectuar pruebas rigurosas para demostrar la efectividad y reproducibilidad del proceso de obtención de agua purificada y el proceso de obtención agua para inyectables.                      Establecer el programa de análisis para verificar que el sistema opere según lo especificado y cumple con los requerimientos de operación para el control de los parámetros, de presión, flujo de agua, calidad fisicoquímica y microbiológica de agua en cada subsistema.                      Los puntos de muestreo son los componentes críticos: el sistema de desmineralización por Intercambio Iónico, sistema de destilación por termocompresión y puntos de uso del Loop de distribución de agua para inyectables.                      El periodo de ejecución para la etapa del desempeño del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico se establece en las siguientes fases:                      Fase I: 30 días consecutivos.                      Fase II: 4 Meses 3 veces por semana.                      Fase III: 4 Meses 2 veces por semana.</p>				
CRITERIO DE ACEPTACIÓN				
La calidad fisicoquímica y microbiológica del agua destilada deberá ser como indica la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos vigente.				
Punto de Muestreo	Toma directa del destilador	Tanque de almacenamiento		
Límites Permisibles	≤ 0 UFC/100 mL	≤ 10 UFC/100mL		
Patógenos	Ausente	Ausente		
Endotoxina Bacteriana	< 0.25 UE/mL	< 0.25 UE/mL		
La calidad fisicoquímica y microbiológica del agua destilada deberá ser como indica la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª. Ed. 2000.				
Puntos de Muestreo	Conductividad	p H	Limites Microbianos	Patógenos
Desmineralizador	Menor a 1.25µc/cm <sup>2</sup>	5.0-7.0	Menor a 100 UFC/mL	Ausentes
Destilador	Menor a 1.25µs/cm	4.5-7.0	Menor a 10 UFC/100ml	Ausentes Endotoxina Bacteriana < 0.25 UE/mL

<b>TITULO:</b> <b>PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION DEL DESEMPEÑO DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO</b>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-002-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 2 de 3
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

PRUEBA	SATIFACE	
	SI	NO
<b>FASE I : Condiciones de muestreo 30 días consecutivos.</b>		
Verificar que los procedimientos relacionados al sistema de agua reflejen las actividades de operación en el sitio.	✓	
Verificar el diagrama de ubicación de puntos de muestreo refleje los componentes críticos y puntos de uso del circuito de distribución de agua para inyectables.	✓	
Verificar que el muestreo se realice diariamente a los componentes críticos y puntos de uso del circuito de distribución de agua para inyectables, durante 30 días consecutivos.	✓	
Verificar que los monitoreos fisicoquímicos y microbiológicos sean consistentes y cumplan con las especificaciones establecidas para cada subsistema.	✓	
Iniciar la fase II de validación al contar con los registros de los monitoreos fisicoquímicos y microbiológicos de los 30 días consecutivos, deben ser consistentes y cumplir con las especificaciones de calidad de agua requerida en cada subsistema.	✓	
Nota: Si se obtiene un registro fuera de especificación, realizar la investigación de acuerdo al procedimiento correspondiente. Continuar con la fase II hasta obtener los resultados consistentes durante 30 días consecutivos.		
Emitir el reporte del comportamiento del proceso de purificación de agua en la fase I y autorizar el inicio de la fase II.	✓	
<b>FASE II : Condiciones de muestreo, 3 veces por semana por un periodo de 4 meses</b>		
Verificar que los procedimientos relacionados al sistema de agua reflejen las actividades de operación en el sitio.	✓	
Verificar el diagrama de ubicación de puntos de muestreo refleje los componentes críticos y puntos de uso del circuito de distribución de agua para inyectables.	✓	
Verificar que el muestreo se realice 3 veces por semana a los componentes críticos y puntos de uso del circuito de distribución de agua para inyectables, por un periodo de 4 meses. Nota: Para el circuito de agua para inyectables el muestreo debe ser tomado diariamente como mínimo un punto de uso.	✓	
Verificar que los monitoreos fisicoquímicos y microbiológicos sean consistentes y cumplan con las especificaciones establecidas para cada subsistema.	✓	

<b>TITULO:</b>			
<b>PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION DEL DESEMPEÑO DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO</b>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-7-002-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 3 de 3
Elaboró: Aseguramiento de calidad	Revisó: Gerencia de Producción	Autorizó Responsable sanitario	

PRUEBA	SATIFACE	
	SI	NO
Iniciar la fase III de validación al contar con los registros de los monitoreos fisicoquímicos y microbiológicos de los 4 meses, deben ser consistentes y cumplir con las especificaciones de calidad de agua requerida en cada subsistema.	✓	
Nota: Si se obtiene un registro fuera de especificación, realizar la investigación de acuerdo al procedimiento correspondiente. Continuar con la fase III hasta obtener los resultados consistentes durante 4 meses.	✓	
Emitir el reporte del comportamiento del proceso de purificación de agua en la fase II y autorizar el inicio de la fase III.	✓	
<b>FASE III :Condiciones de muestreo: 2 veces por semana por un periodo de 4 meses</b>		
Verificar que los procedimientos relacionados al sistema de agua reflejen las actividades de operación en el sitio.	✓	
Verificar el diagrama de ubicación de puntos de muestreo refleje los componentes críticos y puntos de uso del circuito de distribución de agua para inyectables.	✓	
Verificar que el muestreo se realice 2 veces por semana a los componentes críticos y puntos de uso del circuito de distribución de agua para inyectables, por un periodo de 4 meses. Nota: Para el circuito de agua para inyectables el muestreo debe ser tomado diariamente como mínimo un punto de uso.	✓	
Verificar que los monitoreos fisicoquímicos y microbiológicos sean consistentes y cumplan con las especificaciones establecidas para cada subsistema.	✓	
Concluir la fase III de validación al contar con los registros de los monitoreos fisicoquímicos y microbiológicos de los 4 meses, deben ser consistentes y cumplir con las especificaciones de calidad de agua requerida en cada subsistema.	✓	
Nota: Si se obtiene un registro fuera de especificación, realizar la investigación de acuerdo al procedimiento correspondiente.	✓	
Emitir el reporte del comportamiento del proceso de purificación de agua en la fase III.	✓	
Emitir el reporte de las fases I, II, III, y dictaminar la validación del sistema de purificación	✓	

## ANEXO A.14

### Reporte final de calificación

<b>TITULO:</b>			
<i>Reporte final de la calificación del diseño (DQ), de la instalación (IQ), de operación (OQ) y del desempeño (PQ) del sistema de agua purificada.</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-8-002-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 1 de 2
<b>Objetivo:</b> Documentar la certificación del sistema de purificación de agua.			
<b>Criterio de aceptación:</b>			
<p>El equipo <b>se considera adecuado para ser utilizado</b> si cumple en su totalidad con todas las especificaciones previamente establecidas y las cuales se hacen expresas en la etapa de comisionamiento.</p> <p>El equipo <b>No se considera calificado pero puede ser adecuado para utilizarse</b> y al término de la ejecución de la calificación se debe cumplir en su totalidad con todas las especificaciones previamente expresas en los protocolos de calificación.</p> <p>Sin embargo tras hacer la clasificación de las especificaciones que no se cumplieron estas deben ser únicamente de tipo mayor y de tipo menor. En caso de tener especificaciones de tipo mayor que no hayan cumplido, se debe generar una desviación para darles seguimiento (seguir el PNO correspondiente) y de esta forma hacer la corrección pertinente. Las especificaciones de tipo menor no requieren de una desviación; únicamente en el reporte del comisionamiento se deberá exponer porque razón fue considerada como menor. En caso de tener especificaciones de tipo crítico que no hayan cumplido, se debe generar una desviación para darles seguimiento (seguir el PNO correspondiente) y de esta forma hacer la corrección pertinente sin embargo hasta que esta corrección no se haya terminado no se podrá proceder a realizar un dictamen sobre el comisionamiento ni uso del equipo.</p>			
Clasificación de las especificaciones que No cumplieron durante la ejecución del protocolo.			
<b>Crítico</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	
¿El incumplimiento de este criterio muestra que el equipo no puede operar bajo sus parámetros establecidos en la especificación emitida por la empresa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿El incumplimiento de este requerimiento pone en riesgo la seguridad de los trabajadores o del producto al momento de que este opere?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

<b>TITULO:</b>			
<i>Reporte final de la calificación del diseño (DQ), de la instalación (IQ), de operación (OQ) y del desempeño (PQ) del sistema de agua purificada.</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-8-002-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 2 de 2

¿El incumplimiento de la especificación infringe alguna ley, norma federal, estatal o municipal, o alguna política de la empresa?		
Mayor		
¿Sin el cumplimiento de la especificación el equipo puede funcionar sin problemas por algún tiempo sin que la calidad y/o resultados analíticos de un material o producto se pongan en duda (pureza, potencia, efectividad, identidad e integridad). Pero debe cumplirse porque la condición puede volverse insegura o peligrosa para los materiales, productos o para el trabajador?		
Menor		
Aún sin el cumplimiento de la especificación, ¿el equipo puede operar sin problemas que afecten la calidad, ni la seguridad del producto, ni de los trabajadores?		
Certificación del diseño (DQ), de la instalación (IQ), de operación (OQ) y del desempeño (PQ) del sistema de agua purificada	<b>SATIFACE</b>	
	<b>SI</b>	<b>NO</b>
La documentación requerida para cada subsistema cumple con los requerimientos de usuario.	✓	
La identificación de las áreas, equipos, instrumentos y accesorios cumplen con lo establecido en diagramas de flujo, planos y lay out del sistema.	✓	
Las inspecciones de la Instalación cumplen con los requerimientos de usuario y con lo establecido en el protocolo.	✓	
Las pruebas de operación cumplen con los requerimientos de usuario y con lo establecido en el protocolo.	✓	
Los fases I, II y III de muestreo establecidos en el protocolo de desempeño cumplieron con lo establecido en el protocolo.	✓	
Cualquier desviación que pudiera impactar la calidad del producto ha sido resuelta antes de continuar con calificación del desempeño del sistema de purificación.	✓	
Los procedimientos normalizados de operación que dan soporte a los equipo son accesibles.	✓	
Los entrenamientos del personal para calificar y operar el sistema ha sido concluido	✓	
<b>AUTORIZACIÓN PARA OPERAR</b>		
Aseguramiento de calidad	Gerencia de Producción	Responsable sanitario
Las firmas conceden la autorización para operar el sistema de purificación de agua y acuerdan que el sistema de purificación de agua para uso farmacéutico se encuentra validado.		

## ANEXO A.15

### Reporte del cierre de comisionamiento y calificación

<b>TITULO:</b>			
<i>Reporte del cierre de comisionamiento y calificación</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-9-021-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 1 de 1

<i>Cierre de comisionamiento</i>	SATIFACE	
	SI	NO
Verificar la entrega de la siguiente documentación requerida para cada subsistema.		
Bases de diseño del sistema de purificación de agua.	✓	
Requerimientos de usuario	✓	
Evaluación de impacto del sistema de purificación de agua.	✓	
Evaluación de impacto de componentes del sistema de purificación de agua en operación.	✓	
Revisión de diseño.	✓	
Reporte del análisis de riesgo	✓	
Planos “como esta” , “De construcción”, diagramas eléctricos, diagramas de tubería e instrumentación, plano del sistema de purificación de agua para uso farmacéutico	✓	
“Lista de verificación” Programa de pruebas para puesta en marcha (comisionamiento) por sistema.	✓	
Verificación de la instalación del sistema de agua.	✓	
Certificación del funcionamiento del sistema de agua.	✓	
<i>Cierre de calificación</i>		
Protocolos de calificación de Diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ).y calificación del desempeño (PQ).	✓	
Ejecución de los Protocolos de calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ).y calificación del desempeño (PQ).	✓	
Reporte final de calificación	✓	
Revisiones periódicas al sistema de purificación de agua para uso farmacéutico.	✓	
<b>AUTORIZACIÓN PARA OPERAR</b>		
Aseguramiento de calidad	Gerencia de Producción	Responsable sanitario
Las firmas conceden la autorización para operar el sistema de purificación de agua y acuerdan en el cierre de comisionamiento y calificación.		

## ANEXO 16

### Establecer las revisiones periódicas al sistema de purificación de agua para uso farmacéutico calificación

<b>TITULO:</b> <i>Revisiones periódicas al sistema de purificación de agua para uso farmacéutico calificación.</i>			
<b>CODIGO:</b> FAINY-10-021-04	<b>EDICION:</b> NUEVA	<b>VIGENCIA:</b> 3 AÑOS	<b>PAGINA:</b> 1 de 1

<b>Procedimiento</b>		
<p>La operación y funcionamiento de los equipos y sistemas de impacto directo y crítico, deben encontrarse en total cumplimiento a sus estatus de calificación para poder garantizar la consistencia en los procesos en los cuales son utilizados.</p> <p>Se establece una recalificación por cambios hechos al sistema y que pueden afectar la operación y funcionamiento del mismo, así también porque éstos han sido cambiados del sitio o lugar donde fueron instalados.</p>		
<p>Las revisiones periódicas y recalificación de los equipos y sistemas de impacto directo y crítico puede no ser tan extensa como la calificación inicial, si la situación no requiere que todos los aspectos se repitan, sin embargo debe realizarse una evaluación detallada para definir su alcance, posteriormente debe documentarse todo el proceso efectuado.</p> <p>Los equipos y sistemas calificados deben mantenerse dentro de cumplimiento a su estatus de calificación, por lo que se para poder garantizarlo es necesario realizar una revisión periódica, esta debe realizarse por lo menos en un periodo de uso de máximo 5 años, de tal manera que en función de los resultados obtenidos se determina si el equipo o sistema requiere recalificación correspondiente y el alcance de la misma.</p>		
<b>AUTORIZACIÓN PARA OPERAR</b>		
Aseguramiento de calidad	Gerencia de Producción	Responsable sanitario
Las firmas conceden la autorización para operar el sistema de purificación de agua y acuerdan las revisiones periódicas después de la calificación.		