



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**"PROTOCOLO DE CONTROL DE CALIDAD PARA LA
VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA EN EL
ÁREA DE INYECTABLES"**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA
ARACELI DOMÍNGUEZ SORIANO

ASESOR
Dr. JUAN CARLOS VÁZQUEZ LIRA

México D. F. a 14 de Noviembre del 2005



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.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. FUNDAMENTACIÓN.....	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
4. OBJETIVOS.....	12
5. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA EN EL ÁREA DE INYECTABLES.....	13
5.1 Introducción.....	16
5.2 Definiciones.....	18
5.3 Objetivo.....	20
5.4 Alcance.....	20
5.5 Responsabilidades.....	20
5.5.1 Responsabilidades del departamento de validación	
5.5.2 Responsabilidades del departamento de mantenimiento	
5.5.3 Responsabilidades del departamento de control y aseguramiento de la calidad	
5.5.4 Responsabilidades del proveedor	
5.6 Frecuencia.....	22
5.7 Calificación de instalación (CI).....	22
5.7.1 Condiciones y especificaciones de diseño, instalación y construcción del sistema.....	23
5.7.1.1 Diseño	
5.7.1.2 Materiales de construcción	
5.7.1.3 Construcción	
5.7.1.4 Equipos	
5.7.2 Formato de calificación de instalación (CI).....	25
5.7.2.1 Documentación	
5.7.2.2 Instrumentos de medición	
5.7.2.3 Partes críticas del sistema	

5.7.2.4 Servicios de apoyo	
5.7.2.5 Discusión	
5.7.2.6 Dictamen	
5.7.2.7 Fotografía de los equipos del sistema de agua purificada	
5.8 Calificación de operación (CO).....	27
5.8.1 Descripción de la operación del sistema.....	28
5.8.2 Formato de calificación de operación (CO).....	29
5.8.2.1 Revisión de la calificación de instalación CI	
5.8.2.2 Instrumentos de medición utilizados en las pruebas operacionales	
5.8.2.3 Actividades de seguridad durante la calificación de operación	
5.8.2.4 Pruebas a efectuar durante la calificación	
5.8.2.5 Discusión	
5.8.2.6 Dictamen	
5.9 Calificación de desempeño (CD).....	31
5.9.1 Formato de calificación de desempeño (CD).....	35
5.9.1.1 Revisión de la calificación de operación CO	
5.9.1.2 Instrumentos de medición utilizados en la pruebas de reto	
5.9.1.3 Actividades de seguridad durante la calificación de desempeño	
5.9.1.4 Pruebas a efectuar durante la calificación	
5.9.1.5 Discusión	
5.9.2 Fase I.....	37
5.9.2.1 Parámetros de operación	
5.9.2.2 Periodicidad del muestreo	
5.9.2.3 Plano del sistema	
5.9.2.4 Válvulas y puntos de muestreo	
5.9.2.5 Certificados analíticos	
5.9.2.6 Gráficas de comportamiento fisicoquímico y microbiológico	
5.9.3 Fase II.....	38
5.9.3.1 Consistencia del sistema	
5.9.3.2 Periodicidad del muestreo	

5.9.3.3	Certificados analíticos	
5.9.3.4	Gráficas de comportamiento fisicoquímico y microbiológico	
5.9.4	Fase III.....	40
5.9.4.1	Consistencia del sistema	
5.9.4.2	El muestreo debe ser	
5.9.4.3	Certificados analíticos	
5.9.4.4	Gráficas de comportamiento fisicoquímico y microbiológico	
5.9.4.5	Discusión	
5.9.4.6	Dictamen	
5.10	Criterios de aceptación.....	42
5.11	Referencias.....	42
5.12	Anexos.....	47
5.12.1	Anexo 1.....	48
5.12.2	Anexo 2.....	55
5.12.3	Anexo 3.....	56
5.12.4	Anexo 4.....	58
5.12.5	Anexo 5.....	59
5.12.6	Anexo 6.....	60
5.12.7	Anexo 7.....	65
6.	DISCUSIÓN.....	68
7.	CONCLUSIONES.....	70
8.	RECOMENDACIONES.....	71
9.	REFERENCIAS.....	72

1. INTRODUCCIÓN

A principio de los años 60, la Food and Drug Administration (FDA) agencia federal de los Estados Unidos de Norteamérica encargada de salvaguardar la salud pública, consiente de los problemas de contaminación en la fabricación y almacenamiento de medicamentos, y los daños e incluso la muerte causados a los consumidores, se vio en la necesidad de actuar legalmente e introducir elementos no solo remediales, sino preventivos. Finalmente obtuvo el cambio en las leyes y la validación tuvo su comienzo.

El documento que parece ser el punto de partida de la FDA al proceso de validación es *Diseño de calidad* de Theodore Byers en 1974, la palabra validación no se usó del todo pero el concepto fue claramente definido “Es el acopio de la documentación y la suficiente evidencia para asegurar científicamente que el proceso, hace o hará el propósito para el cual fue creado”. El documento más antiguo donde se encuentra el término validación fue *Enfoque de sistemas para validación* presentado en la Universidad de Purdue en 1977.

En 1978, en el documento *Validación y estabilidad* de Bernard T. Loftus de la Asociación de Fármacos Parenterales de Filadelfia, se discuten las bases legales para los requisitos de los procesos a ser validados y en 1987 se publica *La guía de principios generales de validación de procesos*, la cual es la base para la validación de procesos en la industria farmacéutica.

Actualmente la Organización Internacional de Normalización (ISO) define el término de validación como la “Confirmación mediante el suministro de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos para utilización o aplicación específica prevista”.

En México la regulación sobre la validación de procesos y sistemas involucrados se encuentra en la Norma Oficial Mexicana NOM 059-SSA1-1993, en ella la validación “Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se

obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos”.

Esta evidencia documentada se compone de un plan maestro de validación, procedimientos normalizados de operación (PNO), informe de validación, sistema de control de cambios y protocolos para la calificación de instalación, operación y desempeño. Estos tres últimos son parte del presente trabajo, protocolo de validación del sistema de agua purificada en el área de inyectables, en ellos se indica como se llevará a cabo la validación, además dan detalles de las partes críticas del sistema, los parámetros de medición, el intervalo permitido de variabilidad y la manera en que el sistema se probará.

El área de inyectables de la planta G.A. S.A. de C.V. requiere del servicio de agua purificada para el lavado de áreas y equipos, y como materia prima para generar agua para la fabricación de inyectables. La calificación de éste sistema de agua purificada con ayuda y seguimiento del protocolo de validación permitirá reunir la documentación necesaria para demostrar la consistencia de la producción de agua purificada de calidad especificada, bajo las condiciones establecidas y siguiendo los procedimientos aprobados.

2. FUNDAMENTACIÓN

Existen tres razones para validar un sistema de agua purificada, en primer lugar es el aseguramiento de la calidad, donde una validación exitosa proporciona un alto grado de confianza y demuestra que el nivel de calidad es construido consistentemente dentro de cada lote de agua fabricada. La segunda razón es el beneficio económico ya que después de la validación existe una reducción en el análisis de muestras además hay un ahorro de costos indirectos, resultado de la reducción o eliminación de lotes rechazados o de reproceso, y por último el cumplimiento regulatorio ⁽¹⁻⁶⁾.

Una buena documentación de validación permite comprobar una perspectiva histórica escrita del agua que se fabrica, cómo se hizo y que controles se tomaron, además minimiza errores y las variables que puedan afectar el sistema, proporciona evidencia de lo que ha sucedido, cómo, cuándo y por quién, y finalmente asegura la reproducibilidad ^(1, 3, 7).

Uno de los componentes de un programa de validación es el desarrollo de la documentación de validación. El objetivo es asegurar que la documentación existe para probar que el sistema trabaja como se desea, que sea reproducible, que reúna las especificaciones establecidas y sus atributos de calidad. La documentación debe ser concisa, sin ambigüedad, detallada y completa ^(1, 3, 7).

Los documentos que se utilizan comúnmente en una validación son:

- Plan maestro de validación.
- Procedimientos normalizados de operación (PNO).
- Informe de validación.
- Sistema de control de cambios.
- Protocolo de calificación de instalación.
- Protocolo de calificación de operación.

- Protocolo de calificación de desempeño ^(1, 3).

El protocolo es un documento que incluye información para producir evidencia documentada de que el sistema cuenta con las especificaciones predeterminadas para considerarse validado. La forma en que se estructura este protocolo de validación se describe a continuación:

- a. Introducción: breve explicación de la importancia del protocolo.
- b. Definiciones: descripción de conceptos y abreviaturas.
- c. Objetivo: propósito general del protocolo.
- d. Alcance: establece los puntos que abarca el documento.
- e. Responsabilidades: indica al o los responsables de la ejecución, cumplimiento y supervisión del protocolo.
- f. Frecuencia: describe cuando debe de emplearse.
- g. Descripción del protocolo: es el contenido del protocolo (calificación de instalación, de operación y desempeño).
- h. Criterios de aceptación
- i. Referencias
- j. Anexos ^(1, 3, 6-7).

El documento debe contener una lista completa de todas las referencias de documentos, así como un código para validaciones subsecuentes. Debe firmarse previo a la aprobación de cualquier documentación de validación posterior. Debe existir una persona responsable de la aprobación técnica, que conoce los equipos y que generalmente es el representante de la unidad de aseguramiento de calidad ⁽¹⁾.

En particular el protocolo de calificación de la instalación demuestra la capacidad del sistema de operar consistentemente dentro de los límites establecidos y de las tolerancias, además establece la confianza de los equipos del sistema. Documenta las pruebas que se requieren para asegurar que los equipos están instalados de la manera que el fabricante determina, cumpliendo las especificaciones. También asegura que

todas las reparaciones puedan realizarse de forma que no afecten las características del agua purificada después de su reparación ^(1,8).

El protocolo de calificación de instalación incluye:

- Inspección de la localización e instalación de cada uno de los componentes del sistema, esta deberá concordar con los diagramas y planos aprobados.
- Inspección de la localización, calidad y codificación de las soldaduras o uniones, de acuerdo a los isométricos aprobados.
- Inspección de las elevaciones relativas, ángulo de declive de las líneas de conducción y los puntos de drenaje, deberán cumplir especificaciones y planos de instalación.
- Inspección de las válvulas de los puntos de uso y de muestreo, esta deberá concordar con las especificaciones y planos correspondientes aprobados.
- Inspección de los accesorios de soporte y fijación de tubería de las líneas de conducción, estos deberán estar instalados de acuerdo a los planos, si se trata de tuberías de acero inoxidable deben estar aisladas eléctricamente.
- Inspección del desarrollo de los procedimientos de limpieza y pasivación de los módulos de almacenamiento y distribución del sistema, debe incluir los informes de campo, resultados de pruebas y registro de las actividades ejecutadas bajo el procedimiento aprobado.
- Inspección de los instrumentos de medición de los equipos y el sistema completo. Debe corresponder a los manuales técnicos de los fabricantes de los equipos y a los planos aprobados, también deberán estar calibrados, en función y deben contar con los certificados correspondientes.
- Todos los materiales de construcción de los equipos, tanques, tuberías, válvulas, instrumentos de medición y control que estén en contacto con el agua, a lo largo de sus distintas etapas de producción, almacenamiento y distribución de agua, deben estar contruidos con materiales sanitarios y compatibles con el proceso.

- Los criterios de aceptación y especificaciones establecidos en la documentación del diseño y la instalación del sistema se compararán y analizarán con la información recopilada, y resultados de verificaciones.
- Las conclusiones y dictamen deben corresponder a la información recopilada y analizada ^(1, 6, 8).

Por otro lado el protocolo de calificación operacional establece la confianza de que el sistema es efectivo y reproducible. Representa estudios y pruebas para mostrar que el sistema se lleva a cabo como se desea, donde todos los parámetros críticos operan dentro de los límites de control asignados, los estudios y las pruebas son verificables y certificables a través de documentación apropiada ^(1, 8).

El objetivo es proporcionar pruebas rigurosas para demostrar la efectividad y reproducibilidad del sistema. En esta fase se establecen las especificaciones y las pruebas aceptables de laboratorio con base en estudios de validación adecuados. El sistema de agua debe definirse y describirse con suficiente especificidad. Deben retarse las partes del proceso que puedan afectar la calidad del agua purificada. Las condiciones de reto deben simular las condiciones en el peor de los casos que se presenten durante la fabricación, además deben repetirse el número de veces suficientes para asegurar que son significantes y consistentes ^(1, 8).

La gerencia de aseguramiento de la calidad, a través del área de validación, es responsable de preparar el protocolo de calificación de operación, éste debe generarse de acuerdo al procedimiento normalizado de operación para la calificación de operación; de equipos y el sistema, deben ser revisados y aprobados ante su ejecución por aseguramiento de calidad ^(1, 8).

Como mínimo este protocolo de calificación de operación debe incluir los siguientes puntos:

- Verificación de todas las funciones manuales y automáticas con las que cuenten los equipos, de manera individual, y el sistema completo.
- Verificación de los mecanismos de control de parámetros de operación del sistema.
- Verificación del funcionamiento correcto de los instrumentos de medición y monitoreo del sistema.
- Las especificaciones y criterios de aceptación bajo los cuales el sistema deberá operar, así como los parámetros establecidos en las bases del diseño.
- Verificación del funcionamiento correcto de alarmas y otros accesorios incluidos en los mecanismos de seguridad del sistema.
- Informes y registros de todas la pruebas indicadas en el protocolo.
- El análisis de los resultados y la comparación de los mismos con los criterios de aceptación y especificaciones.
- Las conclusiones y dictamen correspondiente, dependiente de la información recopilada y analizada ^(1, 6, 8).

Por último los requerimientos para la calificación de desempeño deberán cubrir todas aquellas etapas críticas que formen parte del proceso de validación de fabricación de agua purificada. La gerencia de aseguramiento de calidad a través del área de validación, es responsable de preparar los protocolos de calificación de desempeño que se requieran, también deberá elaborar procedimientos de muestreo y análisis de muestras requeridas, además es la responsable de la ejecución de estas pruebas. Los elementos básicos que se deben de considerar en la calificación de desempeño son los siguientes:

- El sistema de monitoreo establecido para dar seguimiento al control de la operación productiva del sistema de agua purificada.
- Los PNO (s) correspondientes y los formatos de registro correspondientes.
- El programa de muestreo, indicando los puntos de colección de agua, las cantidades, condiciones de la toma de muestra y la frecuencia del muestreo.

- Los criterios de aceptación y especificaciones que servirán como marco de referencia para evaluar el desempeño del sistema.
- Los resultados analíticos y de pruebas realizadas, así como los registros de las mediciones de las variables de control de la generación de agua.
- Las conclusiones y dictamen derivados de la revisión y análisis de la información recopilada ^(1, 8).

La calificación de desempeño toma un período largo, y esta sujeto a los cambios en los factores que afecten directamente la operación del sistema y las variables que influyen en la calidad del agua generada. Es así que la calificación de desempeño a su vez se compone de tres fases que se describen a continuación ^(1, 6, 8).

Primera fase: establece los límites apropiados para la operación del sistema, así como la información para el establecimiento de los procedimientos de limpieza y sanitización. Esta fase concluye cuando se tiene controlado el sistema y muestra una operación consistente dentro de los parámetros establecidos, tiene una duración de 2-4 semanas ^(1, 6, 8, 9-22).

Segunda fase: esta fase demuestra que el sistema continúa operando consistentemente dentro de los parámetros establecidos y que produce la cantidad de agua purificada requerida para su uso. Para ello deberá diseñarse un programa intensivo de muestreo para las pruebas fisicoquímicas y microbiológicas que considere obtener información de calidad todos los días en los puntos de uso y muestreo. El cambio en esta fase estará dado por la demostración de la consistencia en la operación y calidad de agua generada, la duración de esta fase depende de los resultados obtenidos ^(1, 6, 8, 9-22).

Tercera fase: tiene el propósito de demostrar que el sistema genera y distribuye agua purificada en forma consistente con calidad y los parámetros de operación establecidos. El muestreo y análisis debe programarse, considerando todos los puntos de uso a lo largo de la semana. El tiempo de prueba es de un año para evaluar el sistema durante las diferentes estaciones y condiciones del año ^(1, 6, 8, 9-26).

El sistema de agua purificada, purifica el agua potable que proviene del abastecimiento público mediante el proceso de filtración, suavización de agua, ósmosis inversa y electrodeionización ⁽⁶⁾.

En primer lugar el agua potable pasa por el equipo Multi-Filter, éste es un sistema que se encarga de retener las partículas suspendidas o precipitadas generadas por la oxidación del hierro y manganeso de hasta 5 μm a través de un filtro de grava. También mediante otro filtro retiene coloides de 2 μm ⁽⁶⁾.

Posteriormente el agua pasa por el suavizador de agua donde se eliminan los iones calcio y magnesio causantes de la dureza del agua a través de las membranas semipermeables de ósmosis, las cuales están compuestas de poliamida. Después es ajustado el pH de 5,0-7,0 ⁽⁶⁾.

Enseguida el agua pasa a la unidad de ósmosis inversa donde son eliminadas sales de cloro y silicatos, así como bacterias, al hacer pasar el agua a alta presión a través de las membranas semipermeables de ósmosis, en este equipo el agua adquiere la conductividad especificada. El equipo de ósmosis inversa se utiliza en combinación con la electrodeionización para mejorar la operación y calidad del agua purificada, en el electrodesionizador se obtiene agua desionizada la cual es dirigida al tanque de almacenamiento de 1,500 L ⁽⁶⁾.

El agua es enviada al equipo en línea donde pasa primero por los módulos de ósmosis inversa, el agua desionizada resultante es dirigida al tanque de almacenamiento ⁽⁶⁾.

Después es tomada del tanque por una bomba centrífuga a una presión de 3 bar hacia el circuito de distribución donde se realiza la purificación de agua con ozono (O_3), el cual es generado a partir de oxígeno libre altamente reactivo, por medio de la electrolisis de agua y una electro-catálisis, todo esto realizado en un celda electrolítica. El ozono (O_3) es diluido por radiación ultravioleta (lámpara UV) para su posterior uso.

La bomba debe proporcionar condiciones de flujo turbulento para retrasar el desarrollo de biocapas ⁽⁶⁾.

Finalmente el agua es distribuida hacia los puntos de uso y retornada al tanque de almacenamiento, mezclada previamente con ozono ⁽⁶⁾.

Los componentes y líneas de distribución del agua purificada deben tener pendiente y estar acoplados con puntos de drenado de manera tal que el sistema pueda drenarse completamente. El diseño del sistema deberá incluir la colocación de válvulas de muestreo en el circuito de distribución, en el tanque de almacenamiento y en los sitios de uso. Las conexiones directas a los procesos o equipo deberán estar diseñadas para prevenir un contra-flujo al sistema de agua controlado. El sistema deberá permitir la sanitización para el control de microorganismos ⁽⁶⁾.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El área de inyectables de la planta G.A. S.A de C.V. cuenta con el servicio de agua purificada a través de la generación, almacenamiento y distribución de agua, localizado en el cuarto de aguas que se encarga de distribuir a 5 puntos de uso en el cuarto de aguas y 4 puntos de uso dentro del área de inyectables. Esta agua se utiliza en la limpieza del área y equipos durante los procesos de fabricación, también mediante un proceso posterior de destilación para producir agua para la fabricación inyectables. Por ello se requiere la validación del sistema de agua purificada donde ésta permita generar agua en los puntos de uso que cumpla con las especificaciones de calidad fisicoquímica y microbiológica en forma consistente. De esta manera se podrá reunir la evidencia documentada de que el sistema cumple las especificaciones predeterminadas, para considerarse validado se necesita un protocolo que proporcione una imagen completa del sistema e identifique los criterios de aceptación.

4. OBJETIVOS

- Generar un protocolo de validación para el sistema de agua purificada, utilizada en el área de inyectables de la planta G.A. S.A. de C.V.
- Demostrar que el sistema de generación, almacenamiento y distribución de agua purificada para el uso en el área de inyectables mantiene agua purificada dentro de las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 7^a ed. 2000.

5. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA

Es responsabilidad del departamento de validación elaborar el presente protocolo, de acuerdo al formato estándar presentado en la figura 1.

El departamento de documentación asignará el código de protocolo (PROVA-01-O5/A) y actualizará el formato.

La vigencia será durante la implementación y seguimiento de la validación del sistema de agua purificada, o antes si surgiera una modificación significativa en el proceso de validación.

La fecha debe ser escrita de la siguiente manera: día; con dos dígitos arábigos, seguida de guión-mes; abreviado con las 3 primeras letras la primera en mayúscula guión-año; la terminación del año con 2 dígitos arábigos. Por ejemplo: 03-Feb-04.

La redacción del protocolo debe ser clara, concisa y completa, expresada en forma sencilla.

El lenguaje de edición será hecho con el procesador de textos Microsoft Office Word 2003, con el tipo de letra Arial 12 puntos.

Para títulos, subtítulos e indicaciones sobresalientes se utilizará letra resaltada en negro.

Para el pie de página el tipo que se empleará será Arial 10 puntos.

El uso de sangría se empleará para especificar información dentro de un rubro.

 <p>G.A.S.A. de C.V.</p>	Título: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-04	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página: 1 de 37

- a. Introducción
- b. Definiciones
- c. Objetivo
- d. Alcance
- e. Responsabilidades
- f. Frecuencia
- g. Descripción del protocolo
- h. Criterios de aceptación
- i. Referencias
- j. Anexos

Realizó: <p style="text-align: center;">Nombre Puesto</p> Firma y fecha:	Revisó: <p style="text-align: center;">Nombre Puesto</p> Firma y fecha:	Aprobó: <p style="text-align: center;">Nombre Puesto</p> Firma y fecha:	Autorizó: <p style="text-align: center;">Nombre Puesto</p> Firma y fecha:
---	--	--	--

Figura 1. Formato estándar del protocolo de validación.

La paginación se indicará para cada página en números arábigos con respecto al total de ellas. Por ejemplo página: 1 de 33.

La revisión del protocolo será efectuada por el jefe inmediato, contará con la aprobación del área donde se aplicará, y las autorizaciones serán tratadas por los gerentes de área y el responsable sanitario, se constatará con la fecha y firma de cada uno de los participantes.

Todos los formatos llevarán en su encabezado el logotipo y título de G.A. S.A de C.V.

Los anexos incluyen formatos, certificados, programas y diagramas, enumerados en forma consecutiva.

El título **ANEXO** se escribirá con letra mayúscula, resaltada en color negro, en la parte izquierda superior.

Se incluirá el número arábigo que corresponda anteponiendo la palabra **ANEXO**. Si el anexo contiene más de una página en el formato se indicará la paginación en el encabezado del mismo.

Todos los anexos deben contar con el logotipo y título de G.A. S.A de C.V y con la firma de quién lo realiza, revisa, aprueba y autoriza.

De esta manera, el protocolo propuesto de validación queda con el siguiente formato que se muestra a continuación.

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

5.1 Introducción

El agua purificada se obtiene a partir de agua potable, la cual debe cumplir con las especificaciones de la NOM-127-SSA-1-1994, por procesos combinados de filtración, ablandamiento, desionización, ósmosis inversa e intercambio iónico.

El área de inyectables cuenta con el servicio de agua purificada a través de la generación, almacenamiento y distribución de agua, localizado en el cuarto de aguas que se encarga de distribuir a 5 puntos de uso en el cuarto de aguas y 4 puntos de uso dentro del área de inyectables. Esta agua se utiliza en la limpieza del área y equipos durante los procesos de fabricación y mediante un proceso posterior de destilación se empleará como agua para la fabricación de inyectables.

La calificación del sistema de agua purificada para asegurar la calidad del agua generada y el cumplimiento de las especificaciones acorde a la regulación vigente requiere de la calificación de instalación (CI), de operación (CO) y de desempeño (CD), esta última está sujeta a los cambios en los factores que afectan directamente la operación del sistema y las variables que influyen en la calidad del agua generada.

Debido a la importancia de la calificación de desempeño debe constituirse de tres fases que permitan conocer y controlar mejor la operación del sistema.

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <i>G.A.S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

En la primera fase se establecen los límites apropiados para la operación del sistema y concluye cuando se tiene controlado el sistema y muestra una operación consistente dentro de los parámetros establecidos, tiene una duración de 2 a 4 semanas.

En la segunda fase se demuestra que el sistema continua operando consistentemente dentro de los parámetros establecidos, necesita de un programa intensivo de muestreo para pruebas fisicoquímicas y microbiológicas todos los días en todos los puntos de muestreo, la duración de esta etapa depende en gran medida de los resultados obtenidos y si se pierde el control del sistema o la operación no es consistente se deberá regresar a la primera fase.

En la tercera fase los muestreos y análisis deben programarse, donde todos los puntos de uso deberán ser muestreados y analizados durante la semana y debe haber resultados analíticos y de monitoreo todos los días en que opere el sistema, si se presentan resultados fuera de especificación se regresa a la segunda fase. Esta última fase tiene duración de un año para evaluar el sistema durante las diferentes estaciones y condiciones del año.

Especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 7ª edición.

- pH a 25 °C: 5,0 a 7,0

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
--	---	---	---

 <i>G.A.S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

- Carbono orgánico total (TOC): ≤ 500 ppb, en caso de no contar con equipo medidor de TOC realizar las siguientes pruebas marcadas en la FEUM 7^a edición:
 - a. Amoníaco
 - b. Calcio
 - c. Cloruros
 - d. Dióxido de carbono
 - e. Metales pesados
 - f. Nitratos
 - g. Sólidos totales
 - h. Sulfatos
 - i. Sustancias oxidables
- Conductividad a 25 °C: ≤ 1.3 μ /cm
- Cuenta total microbiana: menor o igual a 100 UFC/mL de patógenos ausentes.

5.2 Definiciones

Agua purificada: agua utilizada como aditivo en la fabricación de preparados farmacéuticos, no inyectables, en el lavado de envases o en las operaciones de limpieza de áreas y equipos durante los procesos de fabricación. Obtenida a partir de agua potable a través de procesos combinados de desionización, ablandamiento, desfloración, filtración y/o destilación y osmosis inversa.

ASME: American Society of Mechanical Engineers (Sociedad Americana de Ingenieros

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
--	---	---	---

 <i>G.A.S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

Mecánicos).

ASTM: American Society for testing and material (Sociedad Americana de pruebas y materiales).

BPE: buenas prácticas de ingeniería.

CD: calificación de desempeño.

CI: calificación de instalación.

CO: calificación de operación.

Cupón: trozo de tubería que se solda para el ajuste de la máquina soldadora antes de iniciar el trabajo de soldadura de la tubería del sistema. Se generan los cupones antes de iniciar el trabajo por día, por cambio de electrodo y por cada interrupción de la energía eléctrica.

DTI: diagrama de tuberías e instrumentación.

GTAW: gas tungsten arc welding (soldadura de arco con gas tungsteno).

N/A: no aplica.

PEPD: polymer of ethylene-propylene-dieneter (polímero de etilen-propilen-dieno).

Pasivación: protección del metal por formación de una capa insoluble o semisoluble, mantenida de forma natural, o mediante un tratamiento continuo del agua.

PNO: procedimiento normalizado de operación.

Prueba de presión: prueba que se realiza a la instalación de tubería para detectar fugas y comprobar la hermeticidad.

PROVA: Protocolo de validación.

PTFE: Polytetrafluoroethylene (Politetrafluoroetileno, teflón).

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
--	---	---	---

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

TOC: carbono orgánico total.

5.3 Objetivo

Demostrar que el sistema de generación, almacenamiento y distribución de agua purificada para el uso en el área de inyectables mantiene agua purificada dentro de las especificaciones de la FEUM 7ª edición.

5.4 Alcance

Este protocolo de validación aplica al sistema de agua purificada localizado en el cuarto de aguas cuya función es generar, almacenar y distribuir el agua purificada hacia los puntos de uso en el área de inyectables de la planta G.A. S.A. de C.V. dentro de las especificaciones de la FEUM 7ª edición.

5.5 Responsabilidades

5.5.1 Responsabilidades del departamento de validación:

- Coordinar y apoyar las actividades de las diferentes etapas de calificación (C.I., C.O. y C.D.).
- Reportar las desviaciones encontradas durante la calificación y darle

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <p>G.A. S.A. de C.V.</p>	<p>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA</p>
<p>Protocolo: PROVA-01-05/A</p>	<p>Localización: Cuarto de aguas</p>
<p>Fecha de emisión: 03-Feb-2004</p>	<p>Área de aplicación: Inyectables</p>
<p>Sustituye: Nuevo</p>	<p>Página:</p>

seguimiento.

- Proporcionar la documentación generada durante el diseño y construcción del sistema.
- Elaborar y proporcionar los PNO (s) de operación y limpieza.
- Proporcionar programa de muestreo para las fases I, II y III, formatos para el registro de resultados, gráficas y parámetros.

5.5.2 Responsabilidades del departamento de mantenimiento:

- Elaborar y proporcionar el PNO de mantenimiento.
- Proporcionar el programa de mantenimiento.
- Realizar el mantenimiento preventivo.

5.5.3 Responsabilidades del departamento de control y aseguramiento de la calidad:

- Elaborar los PNO (s) para el muestreo, conservación y análisis del agua purificada.
- Muestreo de agua purificada

5.5.4 Responsabilidades del proveedor:

<p>Realizó:</p> <p>Nombre Puesto Firma y fecha:</p>	<p>Revisó:</p> <p>Nombre Puesto Firma y fecha:</p>	<p>Aprobó:</p> <p>Nombre Puesto Firma y fecha:</p>	<p>Autorizó:</p> <p>Nombre Puesto Firma y fecha:</p>
--	---	---	---

 <p>G.A. S.A. de C.V.</p>	<p>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA</p>
<p>Protocolo: PROVA-01-05/A</p>	<p>Localización: Cuarto de aguas</p>
<p>Fecha de emisión: 03-Feb-2004</p>	<p>Área de aplicación: Inyectables</p>
<p>Sustituye: Nuevo</p>	<p>Página:</p>

- Entregar toda la documentación generada por el diseño y construcción del sistema.

5.6 Frecuencia

El Sistema de Agua Purificada se deberá de recalificar y/o revalidar según sea el caso, cuando se modifique, sustituya o cambie cualquier componente crítico del sistema.

5.7. Calificación de instalación (CI)

Etapa del proceso de validación que establece mediante evaluaciones que el sistema de agua purificada está instalada en base a sus especificaciones de diseño.

El Sistema de Agua Purificada cuenta con los siguientes equipos:

- **Multi-Filtros**

Oxida y separa compuestos con Hierro y Manganeso. Además retiene coloides.

- **Suavizador de Agua**

Disminuye la dureza del agua producida por sales de Magnesio y Calcio. También elimina cloro a través de intercambio iónico y por último ajusta el pH.

- **Unidad de Ósmosis Inversa**

Elimina silicatos, cloro y microorganismos.

<p>Realizó:</p> <p>Nombre Puesto Firma y fecha:</p>	<p>Revisó:</p> <p>Nombre Puesto Firma y fecha:</p>	<p>Aprobó:</p> <p>Nombre Puesto Firma y fecha:</p>	<p>Autorizó:</p> <p>Nombre Puesto Firma y fecha:</p>
--	---	---	---

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

▪ **Equipo en línea**

Equipo utilizado para la circulación de agua hacia los puntos de uso. Así como la sanitización del agua con ozono (O₃) producido por una electrolisis de la misma agua, posteriormente el ozono se disuelve con radiación ultravioleta (UV).

▪ **Circuito de Distribución de Agua Purificada**

Red de tuberías de acero inoxidable unidas con soldadura orbital donde circula el agua hacia los diferentes puntos de uso y muestreo.

5.7.1 Condiciones y especificaciones de diseño, instalación y construcción del sistema

5.7.1.1 Diseño

Se debe contar con:

- Memorias de cálculo.
- Planos aprobados para construcción mostrando el valor de las pendientes.
- Especificaciones de materiales para la construcción.
- Diagrama de tuberías e instrumentación (DTI).

5.7.1.2 Materiales de construcción

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
--	---	---	---

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

- Se debe contar con:
- Especificaciones de materiales.
- Certificados de los materiales.
- Reporte de inspección de los materiales.

5.7.1.3 Construcción

Se debe contar con:

- Materiales liberados y aprobados.
- Procedimiento normalizado de operación para soldadura.
- Especificaciones del procedimiento de soldadura.
- Registro de calificación del soldador.
- Registro de calificación del procedimiento de soldadura.
- Registro de cupones de soldadura.
- Registro diario de soldadura.
- Reportes de inspección visual con boroscopio.
- Isométricos de control.
- Certificados de calidad de los gases utilizados.
- Certificados de calibración de las máquinas utilizadas para soldar.
- Procedimiento normalizado de operación para la prueba de presión.
- Reporte de prueba de presión con manómetro calibrado.
- Procedimiento normalizado de operación para la limpieza y pasivación de

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

sistemas.

- Reporte de pasivación.

5.7.1.4 Equipos

Se debe contar con:

- Protocolo de calificación de Multi-Filter.
- Protocolo de calificación del suavizador de agua.
- Protocolo de calificación del equipo de unidad de ósmosis inversa.
- Protocolo de calificación del equipo en línea.
- Protocolo de calificación de la lámpara UV.

5.7.2 Formato de calificación de instalación (CI)

5.7.2.1 Documentación

Se evaluará la existencia de documentos que avalen el cumplimiento de la instalación en base a diseño como planos, diagramas, certificados de materiales de construcción e instalación del sistema y pruebas realizadas en taller y campo, PNO (s), bitácoras, especificaciones, etc. Estos documentos se resguardaran en carpetas correspondientes al sistema.

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <i>G.A.S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

5.7.2.2 Instrumentos de medición

Se evaluará la existencia de los instrumentos de medición que posee el sistema marcados en el diseño del mismo, así como los certificados de calibración correspondientes.

5.7.2.3 Partes críticas del sistema

Se enumeran los equipos involucrados en el sistema como partes críticas, su estado físico, función, especificaciones de diseño y resultado a lo instalado.

5.7.2.4 Servicios de apoyo

Se enumeran los servicios de apoyo requeridos para el funcionamiento de los equipos involucrados en el sistema, su estado físico, función, especificaciones de diseño y resultado a lo instalado. Ejemplo. Corriente eléctrica, aire comprimido, etc.

5.7.2.5 Discusión

Se analizarán los resultados obtenidos de las evaluaciones de la

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

calificación de instalación, anotando las posibles desviaciones encontradas y su posible solución, ver anexo 2 (formato de control de desviaciones).

5.7.2.6 Dictamen

Se dará el dictamen de la calificación anotando CALIFICADO o SISTEMA FUERA DE ESPECIFICACIONES según lo obtenido de las evaluaciones durante la calificación de instalación.

5.7.2.7 Fotografía de los equipos del sistema de agua purificada

Se insertara una fotografía de los diferentes equipos que consta el sistema calificado.

Ver anexo 1 (formato de CI).

5.8 Calificación de operación (CO)

Etapa del proceso de validación que demuestra que el sistema de agua purificada opera conforme a las especificaciones de operación establecidas en el diseño.

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

5.8.1 Descripción de la operación del sistema

El agua potable que proviene de los sistemas de abastecimiento público pasa por el equipo Multi-Filter, que es un filtro de grava el cual es capaz de retener partículas suspendidas o precipitadas generadas por la oxidación del hierro y manganeso de hasta 5 µm y un filtro que retiene coloides de 2 µm.

Posteriormente el agua pasa por el suavizador de agua donde se eliminan los iones calcio y magnesio causantes de la dureza del agua a través de las membranas semipermeables de ósmosis, después es ajustado el pH de 5,0-7,0.

Enseguida el agua pasa a la unidad de ósmosis inversa donde son eliminadas sales de cloro y silicatos, así como bacterias, al hacer pasar el agua a alta presión a través de las membranas semipermeables de ósmosis, las cuales están compuestas de poliamida.

El agua es enviada al equipo en línea donde atraviesa primero por los módulos de ósmosis inversa para proporcionar la conductividad necesaria para el módulo de electrodesionizador donde se obtiene agua desionizada la cual es dirigida al tanque de almacenamiento de 1,500 L.

Después es tomada del tanque por una bomba centrífuga a una presión de 3 bar

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

hacia el circuito de distribución donde se realiza la purificación de agua con ozono (O₃), el cual es generado a partir de oxígeno libre altamente reactivo, por medio de la electrolisis de agua y una electro-catálisis, todo esto realizado en un celda electrolítica. El ozono (O₃) es diluido por radiación ultravioleta (lámpara UV) para su posterior uso.

El agua es distribuida hacia los puntos de uso y retornada al tanque de almacenamiento, mezclada previamente con ozono.

5.8.2 Formato de calificación de operación (CO)

5.8.2.1 Revisión de la calificación de instalación CI

Se informa de la realización de la calificación de instalación, así como comentarios referentes a la misma y que es importante mencionar para la calificación de operación.

5.8.2.2. Instrumentos de medición utilizados en las pruebas operacionales

Se enumeran los instrumentos de medición que se utilizan durante las pruebas operacionales del sistema de agua purificada junto con sus

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

certificados de calibración.

5.8.2.3 Actividades de seguridad durante la calificación de operación

Se enumeran las diferentes actividades que hay que seguir durante la calificación de operación del sistema de agua purificada para mantener la seguridad del usuario y del sistema.

5.8.2.4 Pruebas a efectuar durante la calificación

Se enumeran las diferentes pruebas a las que se someterán el sistema de agua purificada junto con sus especificaciones y resultado obtenido al realizar la prueba.

1. Encendido y apagado del sistema.
2. Apertura y cierre de las válvulas de los puntos de uso y muestreo.
3. Lectura de la conductividad en el circuito de distribución.
4. Lectura de la temperatura en el circuito de distribución.
5. Lectura del nivel del tanque.
6. Lectura de presión en el circuito de distribución.
7. Lectura de concentración de ozono.
8. Lectura de dureza.

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <p>G.A.S.A. de C.V.</p>	<p>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA</p>
<p>Protocolo: PROVA-01-05/A</p>	<p>Localización: Cuarto de aguas</p>
<p>Fecha de emisión: 03-Feb-2004</p>	<p>Área de aplicación: Inyectables</p>
<p>Sustituye: Nuevo</p>	<p>Página:</p>

9. Lectura de REDOX.
10. Lectura de pH.
11. Prueba de sanitización.

5.8.2.5 Discusión

Se analizará los resultados obtenidos de las pruebas de la calificación de operación, anotando las posibles desviaciones encontradas y su posible solución, ver anexo 2 (formato de control de desviaciones).

5.8.2.6 Dictamen

Se dará el dictamen de la calificación anotando CALIFICADO o SISTEMA FUERA DE ESPECIFICACIONES según lo obtenido de las evaluaciones durante la calificación de operación.

Ver anexo 1 (formato de CO).

5.9 Calificación de desempeño (CD)

Etapa del proceso de validación que verifica que el sistema es capaz de desempeñarse en forma fiable y consistente bajo las especificaciones de la regulación vigente. Los

<p>Realizó:</p> <p>Nombre Puesto Firma y fecha:</p>	<p>Revisó:</p> <p>Nombre Puesto Firma y fecha:</p>	<p>Aprobó:</p> <p>Nombre Puesto Firma y fecha:</p>	<p>Autorizó:</p> <p>Nombre Puesto Firma y fecha:</p>
--	---	---	---

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

requerimientos para la calificación deberán cubrir todas aquellas etapas críticas del sistema de agua purificada.

El sistema será monitoreado diariamente bajo los parámetros mostrados en la tabla 1, a partir de la fecha de inicio de la fase I de la validación del sistema y se realizarán los registros de acuerdo al registro diario de control en proceso por parte del departamento de validación, ver anexo 3 (formato de registro, parámetros de control en proceso fase I y II).

Tabla 1. Parámetros de control en proceso.

Parámetro	Especificación
Dureza (Suavizador)	$\leq x$ ppm CaCO_3
pH (Suavizador)	x-x
REDOX (Suavizador)	x-x mV
Conductividad (Equipo en línea)	$\leq 1,3 \mu\text{S}$
Ozono entrada lámpara UV	\leq ozono inicial ppb
Ozono salida lámpara UV	\leq ozono degradado ppb
Ozono retorno	\leq ozono inicial ppb
Presión del circuito de distribución de agua	3 bar
Conductividad del circuito de distribución de agua	$\leq 1,3 \mu\text{S}$
Temperatura del circuito de distribución de agua	$\leq 35 \text{ }^\circ\text{C}$
Flujo en el circuito de agua	3000 l/h
Flujo de alimentación en el generador de ozono	200-250 l/h
TOC	0-500 ppb

Además el sistema será monitoreado diariamente bajo los parámetros de control de proceso mostrados en la tabla 2. El muestreo en estos puntos y el análisis de las muestras se harán diariamente por aseguramiento y control de calidad a partir de las fechas de inicio de la fase I hasta el termino de la fase II de la validación del sistema,

Realizó:	Revisó:	Aprobó:	Autorizó:
Nombre Puesto Firma y fecha:	Nombre Puesto Firma y fecha:	Nombre Puesto Firma y fecha:	Nombre Puesto Firma y fecha:

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

también se realizarán los registros de acuerdo al registro diario de control en proceso para fase I y II por parte del departamento de validación, ver anexo 4 (certificado de análisis de control en proceso para agua purificada para fase I y II).

Tabla 2. Puntos de muestreo para control en proceso para Fase I y II.

No de Válvula	Nombre del punto	Localización	Punto de Muestreo	Parámetros
A001.1.2	Entrada Multi-Filter	Cuarto de aguas	√	Fe ≤ 0,3 ppm Mn ≤ 0,15 ppm Cl libre: 0,2-1,50 ppm
A001.1.4	Salida Multi-Filter	Cuarto de aguas	√	Fe ≤ x ppm Mn ≤ x ppm Coloides: < x
B001.6.1				Coloides: < x
V001.1.2	Entrada Suavizador	Cuarto de aguas	√	Fe ≤ x ppm Mn ≤ x ppm Coloides: < x Cl libre: 0,2-1,50 ppm
V001.0.1	Salida Suavizador Entrada Unidad de Osmosis inversa	Cuarto de aguas	√	Cl libre ≤ x ppm Dureza ≤ x ppm
V001.4.4	Salida Unidad de Osmosis inversa Entrada Equipo en línea	Cuarto de aguas	√	Silicatos ≤ x ppm Cl libre ≤ x ppm
C01.1.5	Salida Equipo en línea	Cuarto de aguas	√	Conductividad ≤ 1,3 μS Microbiológico ≤ 100 UFC/mL
V002.1.2	Entrada lámpara UV	Cuarto de aguas	√	Ozono ≥ ozono inicial ppb
V002.4.3	Salida lámpara UV	Cuarto de aguas	√	Ozono ≤ ozono degradado ppb

Nota: el punto B001.1 es utilizado exclusivamente para determinación de coloides. La válvula A001.1 es utilizada para determinación de hierro, manganeso y coloides.

Realizó:	Revisó:	Aprobó:	Autorizó:
Nombre Puesto Firma y fecha:	Nombre Puesto Firma y fecha:	Nombre Puesto Firma y fecha:	Nombre Puesto Firma y fecha:

 <i>G.A.S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

En la tabla 3 se muestran los puntos de uso y muestreo para las tres fases.

Tabla 3. Puntos de uso y muestreo para Fase I, II y III.

No. de Válvula	No. de punto	Nombre del punto	Localización	Punto de uso	Punto de muestreo
N/A	POT-01	Hidroneumático (tinaco)	Azotea	N/A	√
V002.1.2	PUR-01	Entrada lámpara UV	Cuarto de aguas	N/A	√
V002.4.3	PUR-02	Salida lámpara UV	Cuarto de aguas	N/A	√
001-VD-07	PUR-03	Tanque de almacenamiento	Cuarto de aguas	N/A	√
001-VD-01	PUR-04	Tanque pulmón	Cuarto de aguas	√	√
001-VD-02	PUR-05	Reactor	Fabricación	N/A	√
001-VD-03	PUR-06	Autoclave	Área técnica	√	√
001-VD-04	PUR-07	Tarja de Preparación de materiales	Preparación de materiales	√	√
001-VD-05	PUR-08	Tarja de fabricación	Fabricación	√	√
V002.6.1	PUR-09	Retorno	Cuarto de aguas	N/A	√

Nota: la muestra tomada del punto POT-01 será analizada como agua potable.

Realizó:	Revisó:	Aprobó:	Autorizó:
Nombre Puesto Firma y fecha:	Nombre Puesto Firma y fecha:	Nombre Puesto Firma y fecha:	Nombre Puesto Firma y fecha:

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

5.9.1 Formato de calificación de desempeño (CD)

5.9.1.1 Revisión de la calificación de operación CO

Se informa de la realización de la calificación de operación, así como algunos comentarios referente a la misma y que es importante mencionar para la calificación de desempeño.

5.9.1.2 Instrumentos de medición utilizados en la pruebas de reto

Se enumeran los instrumentos de medición que se utilizan durante las pruebas del sistema de agua purificada junto con sus certificados de calibración.

5.9.1.3 Actividades de seguridad durante la calificación de desempeño

Se enumeran las diferentes actividades que hay que seguir durante la calificación de operación del sistema de agua purificada para mantener la seguridad del usuario y del sistema.

5.9.1.4 Pruebas a efectuar durante la calificación

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <i>G.A.S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

Se enumeran las fases I, II y III que se realizarán durante la calificación, así como las pruebas de reto (condiciones extremas) indicando o refiriéndose a los formatos de registro diario de análisis, para cada una de las fases y de acuerdo al programa de muestreo, con sus especificaciones y resultados obtenidos al realizar los análisis.

Los análisis se realizan conforme lo marcado en la FEUM 7ª edición por control fisicoquímico y microbiológico emitiendo certificado analítico y anexando original en el reporte de calificación de desempeño, ver anexo 5.

Previo a la fase I se someterá al sistema a las siguientes pruebas de reto:

- Paro del sistema por 24 horas.
- Falta de sanitización.

5.9.1.5 Discusión

Se analizará los resultados obtenidos de las pruebas de reto, anotando las posibles desviaciones encontradas y su posible solución, ver formato de control de desviaciones (anexo 2).

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

Ver anexo 1 (formato de CD).

5.9.2 Fase I

5.9.2.1 Parámetros de operación

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

5.9.2.2 Periodicidad del muestreo

- Diariamente en cada punto de uso y muestreo, con una duración de 2-4 semanas (considerando que si a las dos semanas de evaluación las muestras de agua se presentan con la calidad deseada se pasara a la siguiente fase, por lo contrario se aumentara a cuatro semanas para estabilizar el sistema, ver anexo 6 (programa de muestreo fase I).
- El muestreo será de acuerdo al PNO para el muestreo de agua potable y agua purificada.
- El análisis fisicoquímico se realizará a través del analizador TOC o bien las pruebas descritas en la FEUM 7ª edición.

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <i>G.A.S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

5.9.2.3 Plano del sistema

Se debe contar con el plano del sistema en donde se encuentran localizados los puntos de muestreo, ver anexo 7.

5.9.2.4 Válvulas y puntos de muestreo

Se debe de contar con una lista de válvulas y/o puntos de muestreo, con su respectiva codificación y localización, ver tabla 3.

5.9.2.5 Certificados analíticos

Anexar los certificados analíticos en original de las muestras analizadas.

5.9.2.6 Gráficas de comportamiento fisicoquímico y microbiológico

Realizar la gráfica de comportamiento fisicoquímico y microbiológico por semana de acuerdo a los resultados obtenidos.

5.9.3 Fase II

5.9.3.1 Consistencia del sistema

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <i>G.A.S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

Es esta fase se demuestra que el sistema produce consistentemente agua de la calidad deseada cuando el sistema es operado conforme a los PNO (s) elaborados en la fase I.

5.9.3.2 Periodicidad del muestreo

- Diariamente en cada punto de uso y muestreo, con una duración de 2-4 semanas (considerando que si a las dos semanas de evaluación las muestras de agua se presentan con la calidad deseada se pasara a la siguiente fase, de lo contrario se aumentara a cuatro semanas para estabilizar el sistema), ver anexo 6 (programa de muestreo fase II).
- El muestreo será de acuerdo al PNO para el muestreo de agua potable y agua purificada.
- El análisis fisicoquímico se realizará a través del analizador TOC o bien las pruebas descritas en la FEUM 7^a edición.

5.9.3.3 Certificados analíticos

Anexar los certificados analíticos en original de las muestras analizadas.

5.9.3.4 Gráficas de comportamiento fisicoquímico y microbiológico

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

Realizar la gráfica de comportamiento fisicoquímico y microbiológico por semana de acuerdo a los resultados obtenidos.

NOTA: Si al término de esta fase el agua purificada cumple con especificaciones, el agua podría utilizarse para los procesos en el área de inyectables.

5.9.4 Fase III

5.9.4.1 Consistencia del sistema

En esta fase se demuestra que cuando el sistema es operado acorde con los PNO (s) por un periodo largo de tiempo (un año como mínimo), el sistema produce consistentemente agua de la calidad deseada.

5.9.4.2 Periodicidad del muestro

- Tomado diariamente como mínimo un punto de uso, haciendo un muestreo en todos los puntos de uso semanalmente, ver anexo 6 (programa de muestreo Fase III).
- El muestreo será de acuerdo al PNO para el muestreo de agua potable y agua purificada.

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
--	---	---	---

 <p>G.A. S.A. de C.V.</p>	<p>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA</p>
<p>Protocolo: PROVA-01-05/A</p>	<p>Localización: Cuarto de aguas</p>
<p>Fecha de emisión: 03-Feb-2004</p>	<p>Área de aplicación: Inyectables</p>
<p>Sustituye: Nuevo</p>	<p>Página:</p>

- El análisis fisicoquímico se realizará a través del analizador TOC o bien las pruebas descritas en la FEUM 7ª edición.

5.9.4.3 Certificados analíticos

Anexar los certificados analíticos en original de las muestras analizadas.

5.9.4.4 Gráficas de comportamiento fisicoquímico y microbiológico

Realizar la gráfica de comportamiento fisicoquímico y microbiológico por semana de acuerdo a los resultados obtenidos.

5.9.4.5 Discusión

Se analizará los resultados obtenidos de las pruebas de la calificación de desempeño, anotando las posibles desviaciones y su posible solución.

5.9.4.6 Dictamen

Se dará el dictamen de la calificación anotando CALIFICADO o SISTEMA FUERA DE ESPECIFICACIONES según lo obtenido de las evaluaciones durante la calificación de operación.

<p>Realizó:</p> <p>Nombre Puesto Firma y fecha:</p>	<p>Revisó:</p> <p>Nombre Puesto Firma y fecha:</p>	<p>Aprobó:</p> <p>Nombre Puesto Firma y fecha:</p>	<p>Autorizó:</p> <p>Nombre Puesto Firma y fecha:</p>
--	---	---	---

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

5.10 Criterios de aceptación

Estos son marcados en cada una de las calificaciones considerando las especificaciones de diseño y los límites para cada prueba.

Cualquier desviación en el funcionamiento debe ser registrada en el formato de desviaciones de calificación y reportada al departamento correspondiente para ser reparada y/o explicada debiéndose seguir el estatus de la desviación.

5.11 Referencias

1. Cervantes ML, Gómez A, Juárez JI, Parra P. Validación de procesos. México: Eón S. A. de C. V., 2003: 7-65.
2. COTENNSISCAL, 2001. Sistema de gestión de la calidad-Requisitos. México: IMNC A.C. (ISO 9001-2000).
3. NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
4. Legislación 2001 sanitaria. Ley general de salud. México: Ediciones Delma S. A. de C. V., 2001: 386-389,754.
5. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 7ª. ed. México: Secretaría de Salud, 2000: vol. 1: 449-455.
6. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 8ª. ed. México: Secretaría de Salud, 2004: vol.1: 603-627.

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <i>G.A.S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

7. Comisión Interinstitucional de Prácticas adecuadas de manufactura (CIPAM). Guía de buenas prácticas de fabricación, buenas prácticas de documentación. México: Deutshe Química S. A. de C. V., 1999: vol. Monografía técnica N° 13: 23-28.

8. Comité de elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, s.s.a. Filtros asépticos y sistemas de generación de agua de calidad inyectable. México: Producciones GUIMER, 1991: 1-20.

9. NOM-127-SSA1-1994, Salud ambiental, agua para uso y consumo humano-limites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización.

10. NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.

11. Comisión Interinstitucional de Prácticas adecuadas de manufactura (CIPAM). Guía de procedimientos adecuados de laboratorio analítico. México: 1989: vol. Monografía técnica N° 2: 3, 8-9, 10-28, 31-54, 56-59.

12. Comisión Interinstitucional de Prácticas adecuadas de manufactura (CIPAM). Guía de procedimientos adecuados de limpieza de material analítico. México: 1991: vol. Monografía técnica N° 3: IV-VI, 1-31.

13. Rodier J. Análisis de las aguas. Barcelona: Omega, 1990: 3-8, 171-172, 197-199, 201-202, 207-208, 219-221, 224-225.

14. Fraschka AH, Barnard Jr. AJ, Sturrock PE. Química analítica cuantitativa. México: Continental S. A. de C. V., 1982: vol. 1: 495-498.

15. Ayres H, Gilbert. Análisis químico cuantitativo. 2ª. ed. Madrid: Ediciones del Castillo S. A., 1970: 246-249, 251,257.

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <i>G.A.S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

16. Gray NF. Calidad del agua potable, problemas y soluciones. España: Acribia, S. A., 1994: 99-123, 177-182, 221-228, 237-244, 271-276, 310-318.
17. Manual de aguas para usos industriales. 3ª. ed. México: Limusa S. A. de C. V., 1991:38-41, 63-70, 82-87, 101-103, 107-110, 113-117.
18. Romero JA. Calidad del agua. 2ª. ed. México: Alfaomega, 1999: 61-70
19. Jenkins D, Snoeyink VL, Ferguson J F, Leckie J O. Química del agua, manual de laboratorio. 3ª. ed. México: Limusa, 1983: 9-13, 29-32, 55-61, 63-67, 69-71, 175-178.
20. Organización Panamericana de la salud .Guías para la calidad del agua potable, criterios relativos a la salud y otra información de base. Washinton D.C.: Organización mundial de la salud, 1987: vol. 2 (506): 1-6.
21. COTENNSISCAL, 2000. Sistema de gestión de la calidad, fundamentos y vocabulario. México: IMNC A.C. (NMX-CC-9000-IMNC-2000).
22. Snoeyink VL, Jenkins D. Química del agua. 5ª. reimpresión. México: Limusa Noriega Editores, 1999: 182-187, 332-339, 424-429, 444-447.
23. Manual de validación de métodos analíticos: 6, 10,19-22,30-32.
24. Marques MJ. Probabilidad y estadística para ciencias químico biológicas. 2ª.ed. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza (UNAM), 2004: 3,8-12,155-166,172-176, 185-188, 387-417.
25. Miller JC, Miller JN. Estadística para química analítica. 2ª. ed. México: Addison-Wesley Iberoamericana, 1993: 67-71.
26. Sharon LL. Muestreo diseño y análisis, control estadístico de la calidad. México: Internacional Thomson Editores, 1999: 23-25, 31-50.

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

5.12 Anexos

5.12.1 Anexo 1

- Formato de calificación de instalación (CI), ver página 48.
- Formato de calificación de operación (CO), ver página 51.
- Formato de calificación de desempeño (CD), ver página 53.

5.12.2 Anexo 2

- Formato de control de desviaciones, ver página 55.

5.12.3 Anexo 3

- Formato de registro, parámetros de control en proceso fase I, ver página 56.
- Formato de registro, parámetros de control en proceso fase II, ver página 57.

5.12.4 Anexo 4

- Certificado de análisis de control en proceso para agua purificada, ver página 58.

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

 <i>G.A.S.A. de C.V.</i>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA EL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA
Protocolo: PROVA-01-05/A	Localización: Cuarto de aguas
Fecha de emisión: 03-Feb-2004	Área de aplicación: Inyectables
Sustituye: Nuevo	Página:

5.12.5 Anexo 5

- Certificado de análisis de agua purificada, ver página 59.

5.12.6 Anexo 6

- Programa de muestreo fase I, ver página 60.
- Programa de muestreo fase II, ver página 61.
- Programa de muestreo fase III, ver página 62.

5.12.7 Anexo 7

- Plano del sistema, ver página 65.

Realizó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Revisó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Aprobó: Nombre Puesto Firma y fecha:	Autorizó: Nombre Puesto Firma y fecha:
---	--	--	--

5.12 ANEXOS

5.12.1 ANEXO 1

FORMATO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (CI)

	Título: VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA			No de serie:	S/N
	Equipo o sistema:	Sistema de agua purificada		Código:	S/N
Página: 1 de 3	Marca:			Localización:	Cuarto de Aguas
				Protocolo:	PROVA-01-05/A
I. Documentación:					
Parámetros de evaluación		Cumple	Localización		
Planos para construcción		Si() No() N/A()	FOTOGRAFÍA DEL EQUIPO		
DTI		Si() No() N/A()			
Documentos (materiales de construcción)		Si() No() N/A()			
Documentos para la construcción PROVA-Multi-Filtros		Si() No() N/A()			
PROVA-Suavizador de agua		Si() No() N/A()			
PROVA-Osmosis inversa		Si() No() N/A()			
PROVA-Equipo en línea		Si() No() N/A()			
PROVA-Circuito de distribución		Si() No() N/A()			
PNO de operación		Si() No() N/A()			
PNO de sanitización y pasivación		Si() No() N/A()			
PNO de mantenimiento		Si() No() N/A()			
Programa de mantenimiento preventivo		Si() No() N/A()			
Bitácora de uso y limpieza		Si() No() N/A()			
Bitácora de mantenimiento		Si() No() N/A()			
Protocolo de calificación		Si() No() N/A()			
II. Instrumentos de medición:					
Instrumento	Código	Próxima calibración	Certificado		
III. Partes críticas del equipo y/o sistemas:					
Nombre	Buen estado físico	Función	Especificación	Cumple	
1. Multi-Filtros	Si () No ()	Oxidación y separación de partículas de Fe, Mn y coloides	Ver PROVA-Multi-Filtros Cumple con las especificaciones del usuario	Si () No ()	
2. Suavizador de agua	Si () No ()	Reduce la dureza en el agua y ajuste de pH	Ver PROVA-Suavizador de agua Cumple con las especificaciones del usuario	Si () No ()	
3. Unidad de Osmosis Inversa	Si () No ()	Eliminación de cloro, silicatos y microorganismos	Ver PROVA-Osmosis inversa Cumple con las especificaciones del usuario	Si () No ()	
4. Equipo en línea	Si () No ()	Eliminación de sales por electrodeionización	Ver PROVA-Equipo en línea Cumple con las especificaciones del usuario	Si () No ()	
5. Distribuidor y tanque de almacenamiento de 1,500 L	Si () No ()	Almacenar, circular y sanitizar el agua con ozono. Diluir el ozono	Ver PROVA-Circuito de distribución Cumple con las especificaciones del usuario	Si () No ()	

FORMATO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (CI)

	Título: VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA		No de serie:	S/N
	Equipo o sistema:	Sistema de agua purificada	Código:	S/N
Página: 2 de 3	Marca:		Localización:	Cuarto de Aguas
			Protocolo:	PROVA-01-05/A

III. Partes críticas del equipo y/o sistemas:				
Nombre	Buen estado físico	Función	Especificación	Cumple
6. Circuito de distribución de agua purificada	Si () No ()	Distribuye el agua purificada hacia los puntos de uso y muestreo	<p><u>Tubería:</u> acero inoxidable. ASTM A-270 Gr. TP-316L acabado sanitario.</p> <p><u>Codos:</u> acero inoxidable. ASTM A-270 Gr. TP-316L acabado sanitario.</p> <p><u>Férulas:</u> ASTM A-270 Gr. TP-316L acabado sanitario.</p> <p><u>Abrazadera:</u> de 2-3 piezas de acero inoxidable, tuerca tipo mariposa, conforme a ASME-BPE.</p> <p><u>Empaques:</u> material PEPD, resistente al vapor, conforme a ASME-BPE.</p> <p><u>Reducciones excéntricas y concéntricas:</u> acero inoxidable. ASTM A-270 Gr. TP-316L acabado sanitario, conforme a ASME-BPE.</p> <p><u>Válvulas de diafragma:</u> actuador manual de aluminio, diafragma PTEF acabado sanitario.</p> <p><u>Soldadura:</u> proceso GTAW. Por cada día de soldadura se hará registro del proceso e inspección y por boroscopio. Se cuenta con isométricos de control mostrando los puntos de soldadura. Se cuenta con reporte de calibración de la maquina soldadora.</p> <p><u>Cupones:</u> cada vez que se inicie la jornada de trabajo. Por cada interrupción de energía eléctrica. Por cada cambio de alimentación de energía eléctrica. Por cada cambio de máquina soldadora. Por cada cambio electrodo. Por cada cambio de cilindro o lote del gas de protección y respaldo.</p> <p><u>Soportería:</u> debe cumplir con el PNO del proveedor del sistema.</p> <p><u>Distribución:</u> el circuito cumple con los planos, con pendiente mínima del 0.5 %.</p>	<p>Si () No()</p>

FORMATO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (CI)

	Título: VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA		No de serie:	S/N
	Equipo o sistema:	Sistema de agua purificada	Código:	S/N
Página: 3 de 3	Marca:		Localización:	Cuarto de Aguas
			Protocolo:	

III. Partes críticas del equipo y/o sistemas:				
Nombre	Buen estado físico	Función	Especificación	Cumple
			Prueba de presión: la presión no debe de decaer en 0.5 bar después de 1 hora de prueba. Se cuenta con reporte de prueba de presión.	Si () No ()
			Pasivación: se realiza conforme al PNO del proveedor. Se cuenta con reporte de pasivación del sistema.	Si () No ()
			Instalación: el sistema y todos sus componentes están identificados e instalados de acuerdo al DTI.	Si () No ()

IV. Servicios de apoyo:				
Nombre	Buen estado físico	Función	Especificación	Cumple
1. Agua potable	Si () No ()	Materia prima.	NOM-127-SSA1-1994	Si () No ()
2. Aire comprimido	Si () No ()	Proporcionar el aire para la apertura y cierre de las válvulas neumáticas.	Seco y libre de aceite. Presión de x-x bar.	Si () No ()
3. Corriente eléctrica	Si () No ()	Proporciona la energía para el arranque de los equipos.	220-400 V ac 55-80 Hz	Si () No ()

V. Discusión y Observaciones	VI. Dictamen
------------------------------	--------------

Realizó Firma y Fecha	Revisó Firma y Fecha	Aprobó Firma y Fecha	Autorizó Firma y Fecha
--------------------------	-------------------------	-------------------------	---------------------------

FORMATO DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN (CO)

	Título: VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA		No de serie:	S/N
	Equipo o sistema:	Sistema de agua purificada	Código:	S/N
Página: 1 de 2	Marca:		Localización:	Cuarto de Aguas
			Protocolo:	PROVA-01-05/A

I. Revisión de la calificación de instalación: Se realizó Si () No ()	Folio de CI: Comentarios:
--	------------------------------

II. Instrumentos de medición:			
Instrumento	Código	Próxima calibración	Certificado

III. Actividades de seguridad durante la calificación de operación: 1. Contar con uniforme y equipo de seguridad durante el momento de la calificación. 2. El sistema debe estar limpio y en funcionamiento durante la calificación.

IV. Pruebas a efectuar durante la calificación:			
Prueba	Especificaciones	Resultado obtenido	Cumple
1. Encendido y apagado del sistema	Se enciende o se apaga cuando se gira el interruptor general localizado en el panel del equipo distribuidor.		Si () No () N/A ()
2. Apertura y cierre de las válvulas de los puntos de uso	Las válvulas abren y cierran sin dificultad. Las válvulas al cerrarlas no presentan fugas y son 100 % drenables.		Si () No () N/A ()
3. Lectura de la conductividad en el circuito de distribución	La conductividad debe ser menor o igual a 1.3 µS/cm.		Si () No () N/A ()
4. Lectura de la temperatura en el circuito de distribución	La temperatura debe ser menor a 35 °C		Si () No () N/A ()
5. Lectura del nivel del tanque	El sistema demanda producción de agua purificada a 55-69 %. El sistema detiene la producción de Agua Purificada a 80-99 %.		Si () No () N/A ()
6. Lectura de presión en el circuito de distribución	La presión debe ser igual a 3 bar.		Si () No () N/A ()
7. Lectura de concentración de ozono	Previo UV: min. Ozono inicial ppb Después UV: max. Ozono degradado ppb Retorno: max. Ozono inicial ppb		Si () No () N/A ()
8. Lectura de dureza	La lectura de dureza debe ser menor a x ppm Ca CO ₃		Si () No () N/A ()
9. Lectura REDOX	La lectura de REDOX debe ser x mV		Si () No () N/A ()
10. Lectura de pH	La lectura de pH debe ser x-x		Si () No () N/A ()
11. Prueba de sanitización	La prueba de sanitización en el circuito de agua se realizara con ozono a una concentración mínima de x ppb.		Si () No () N/A ()

FORMATO DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN (CO)

	Título: VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA		No de serie:	S/N
	Equipo o sistema:	Sistema de agua purificada	Código:	S/N
Página: 2 de 2	Marca:		Localización:	Cuarto de Aguas
			Protocolo:	

V. Discusión y Observaciones	VI. Dictamen

Realizó Firma y Fecha	Revisó Firma y Fecha	Aprobó Firma y Fecha	Autorizó Firma y Fecha

FORMATO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (CD)

	Título: VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA		No de serie:	S/N
	Equipo o sistema:	Sistema de agua purificada	Código:	S/N
Página: 1 de 2	Marca:		Localización:	Cuarto de Aguas
			Protocolo:	PROVA-01-05/A

I. Revisión de la calificación de operación: Se realizó Si () No ()	Folio de CO: Comentarios:
---	-------------------------------------

II. Instrumentos de medición utilizados en las pruebas de desempeño:			
Instrumento	Código	Próxima calibración	Certificado

III. Actividades de seguridad durante la calificación de operación: 1. Contar con uniforme y equipo de seguridad durante el muestreo. 2. Contar con PNO de muestreo de agua purificada y agua potable. 3. Contar con material necesario para los análisis correspondientes. 4. Todos los aparatos utilizados en los análisis deben estar calibrados. 5. Las pruebas de reto se harán antes del inicio de las fases. 6. Se emitirá certificado de análisis de las pruebas de reto, anexando original a la documentación de validación. 7. Cumplir con las buenas prácticas de fabricación y buenas prácticas de laboratorio.

IV. Pruebas de reto:			
Prueba	Especificaciones	Resultado Obtenido	Cumple
Paro del sistema por 24 horas	pH: 25 °C: 5,0-7,0 Conductividad a 25 °C: ≤ 1.3μ/cm TOC: ≤ 500 ppb o las pruebas marcadas en la FEUM 7ª edición Microbiológico: ≤ 100 UFC/mL, ausencia de patógenos		Si () No () N/A ()
Falta de sanitización	pH: 25 °C: 5,0-7,0 Conductividad a 25 °C: ≤ 1.3μ/cm TOC: ≤ 500 ppb o las pruebas marcadas en la FEUM 7ª edición Microbiológico: ≤ 100 UFC/mL, ausencia de patógenos		Si () No () N/A ()
FASE I	<ul style="list-style-type: none"> • Agua potable: las pruebas marcadas en la NOM-127-SSA1-1194 • Agua Purificada: <ul style="list-style-type: none"> pH: 25 °C: 5,0-7,0 Conductividad a 25 °C: ≤ 1.3μ/cm TOC: ≤ 500 ppb o las pruebas marcados en la FEUM 7ª edición Microbiológico: ≤ 100 UFC/mL, ausencia de patógenos Ver certificado de análisis Ver registro diario de análisis para fase I Ver gráfica de comportamiento: fisicoquímico y microbiológico Ver registro diario de análisis de control en proceso para fase I y II Ver registro diario de control en proceso fase I 		Si () No () N/A () Si () No () N/A ()

FORMATO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (CD)

	Título: VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA		No de serie:	S/N
	Equipo o sistema:	Sistema de agua purificada	Código:	S/N
Página: 2 de 2	Marca:		Localización:	Cuarto de Aguas
			Protocolo:	PROVA-01-05/A

IV. Pruebas de reto:			
Prueba	Especificaciones	Resultado Obtenido	Cumple
FASE II	<ul style="list-style-type: none"> • Agua potable: las pruebas marcadas en la NOM-127-SSA1-1194 • Agua Purificada: <ul style="list-style-type: none"> pH: 25 °C: 5,0-7,0 Conductividad a 25 °C: ≤ 1.3µ/cm TOC: ≤ 500 ppb o las pruebas marcados en la FEUM 7ª edición Microbiológico: ≤ 100 UFC/mL, ausencia de patógenos Ver certificado de análisis Ver registro diario de análisis para fase II Ver gráfica de comportamiento: fisicoquímico y microbiológico. Ver registro diario de análisis de control en proceso para fase I y II Ver registro diario de control en proceso fase II 		Si () No () N/A () Si () No () N/A ()
FASE III	<ul style="list-style-type: none"> • Agua potable: las pruebas marcadas en la NOM-127-SSA1-1194 • Agua Purificada: <ul style="list-style-type: none"> pH: 25 °C: 5,0-7,0 Conductividad a 25 °C: ≤ 1.3µ/cm TOC: ≤ 500 ppb o las pruebas marcados en la FEUM 7ª edición Microbiológico: ≤ 100 UFC/mL, ausencia de patógenos Ver certificado de análisis Ver registro diario de análisis para fase III Ver gráfica de comportamiento: fisicoquímico y microbiológico Ver registro diario de análisis de control en proceso para fase I y II Ver registro diario de control en proceso fase III 		Si () No () N/A () Si () No () N/A ()

V. Discusión y Observaciones	VI. Dictamen
------------------------------	--------------

Realizó	Revisó	Aprobó	Autorizó
Firma y Fecha	Firma y Fecha	Firma y Fecha	Firma y Fecha

5.12.2 ANEXO 2

FORMATO DE CONTROL DE DESVIACIONES

 <p>G.A. S.A. de C.V.</p>	<p>CONTROL DE DESVIACIONES PARA LA CALIFICACIÓN DEL SISTEMA</p>	Protocolo:	PROVA-01-05/A
		Folio:	
		Página:	
Equipo o sistema:	Sistema de Agua Purificada	Fecha:	

Descripción de la desviación	Acción correctiva	Responsable Nombre y Firma	Fecha compromiso	Verificación Fecha y Firma

5.12.3 ANEXO 3

FORMATO DE REGISTRO

 <small>G.A.S.A. de C.V.</small>	PARÁMETROS DE CONTROL EN PROCESO FASE I
Localización: Cuarto de aguas	Fecha:
No. de lote:	Hora:

Parámetro	Especificación	Resultado	Observaciones
Dureza (Suavizador)	≤ x ppm CaCO ₃		
pH (Suavizador)	x-x		
REDOX (Suavizador)	x-x mV		
Conductividad (Equipo en línea)	≤ 1,3 μS		
Ozono entrada lámpara UV	≤ ozono inicial ppb		
Ozono salida lámpara UV	≤ ozono degradado ppb		
Ozono retorno	≤ ozono inicial ppb		
Presión del circuito de distribución de agua	3 bar		
Conductividad del circuito de distribución de agua	≤ 1,3 μS		
Temperatura del circuito de distribución de agua	≤ 35 °C		
Flujo en el circuito de agua	3000 l/h		
Flujo de alimentación en el generador de ozono	200-250 l/h		
TOC	0-500 ppb		

Nombre del operador

Nombre del supervisor de validación

FORMATO DE REGISTRO

	PARÁMETROS DE CONTROL EN PROCESO FASE II
Localización: Cuarto de aguas	Fecha:
No. de lote:	Hora:

Parámetro	Especificación	Resultado	Observaciones
Dureza (Suavizador)	$\leq X$ ppm CaCO_3		
pH (Suavizador)	x-x		
REDOX (Suavizador)	x-x mV		
Conductividad (Equipo en línea)	$\leq 1,3 \mu\text{S}$		
Ozono entrada lámpara UV	\leq ozono inicial ppb		
Ozono salida lámpara UV	\leq ozono degradado ppb		
Ozono retorno	\leq ozono inicial ppb		
Presión del circuito de distribución de agua	3 bar		
Conductividad del circuito de distribución de agua	$\leq 1,3 \mu\text{S}$		
Temperatura del circuito de distribución de agua	$\leq 35 \text{ }^\circ\text{C}$		
Flujo en el circuito de agua	3000 l/h		
Flujo de alimentación en el generador de ozono	200-250 l/h		
TOC	0-500 ppb		

Nombre del operador

Nombre del supervisor de validación

5.12.4 ANEXO 4

CERTIFICADO DE ANÁLISIS

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	NOMBRE: CONTROL EN PROCESO PARA AGUA PURIFICADA
No. LOTE:	FECHA DE ENTRADA:
No. CONTROL:	FECHA DE ANÁLISIS:
OBSERVACIONES:	PROCEDENCIA:

No de Válvula	Nombre del punto	Especificación	Resultado	Bibliografía
A001.1.2	Entrada Multi-Filter	Fe ≤ 0,3 ppm Mn ≤ 0,15 ppm Cl libre: 0,2-1.50 ppm		NOM-127-SSA1-1994
A001.1.4	Salida Multi-Filter	Fe ≤ x ppm Mn ≤ x ppm Coloides: < x		Proveedor
B001.6.1		Coloides: < x		
V001.1.2	Entrada Suavizador	Fe ≤ x ppm Mn ≤ x ppm Coloides: < x Cl libre: 0,2-1,50 ppm		NOM-127-SSA1-1994 Proveedor
V001.0.1	Salida Suavizador Entrada Unidad de Osmosis inversa	Cl libre ≤ x ppm Dureza ≤ x ppm		Proveedor
V001.4.4	Salida Unidad de Osmosis inversa Entrada Equipo en línea	Silicatos ≤ x ppm Cl libre ≤ x ppm		Proveedor
C01.1.5	Salida Equipo en línea	Conductividad ≤ 1,3 μS Microbiológico ≤ 100 UFC/mL		FEUM 7ª edición.
V002.1.2	Entrada lámpara UV	Ozono ≥ ozono inicial ppb		Proveedor
V002.4.3	Salida lámpara UV	Ozono ≤ ozono degradado ppb		Proveedor

DICTÁMEN: _____

 Químico analista de microbiología
 Fecha:

 Químico analista de fisicoquímica
 Fecha:

 Vo.Bo. Supervisor de microbiología

 Vo.Bo. Supervisor de Aseguramiento

 Gerente de control de calidad

5.12.5 ANEXO 5

CERTIFICADO DE ANÁLISIS

 <i>G.A. S.A. de C.V.</i>	NOMBRE: AGUA PURIFICADA
No. LOTE:	FECHA DE ENTRADA:
No. CONTROL:	FECHA DE ANÁLISIS:
OBSERVACIONES:	PROCEDENCIA:

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	BIBLIOGRAFÍA
Descripción	Líquido transparente incoloro e inodoro libre de partículas extrañas.		FEUM 7ª edición.
pH	Entre 5,0-7,0		FEUM 7ª edición.
Cloruros	No más de 0,5 ppm		FEUM 7ª edición.
Sulfatos	No se produce turbiedad		FEUM 7ª edición.
Amoniaco	No más de 0,3 ppm		FEUM 7ª edición.
Calcio	No se produce turbiedad		FEUM 7ª edición.
Dióxido de carbono	La mezcla debe permanecer transparente		FEUM 7ª edición.
Metales pesados	No más de 20 ppm		FEUM 7ª edición.
Sustancias oxidables	El color rosa no desaparece por completo		FEUM 7ª edición.
Nitratos	No más de 0,2 ppm		FEUM 7ª edición.
Sólidos totales	No mayor a 1 mg		FEUM 7ª edición.
Conductividad	A 25 °C menor a 1,3 µS/cm		FEUM 7ª edición.
Límites microbianos	Cuenta total de mesófilos aerobios, no más de 100 UFC/ ml		FEUM 7ª edición.
	Ausencia de patógenos		

DICTÁMEN: _____

 Químico analista de microbiología
 Fecha:

 Químico analista de fisicoquímica
 Fecha:

 Vo.Bo. Supervisor de microbiología

 Vo.Bo. Supervisor de Aseguramiento

 Gerente de control de calidad

5.12.6 ANEXO 6

PROGRAMA DE MUESTREO FASE I

 <p>G.A.S.A. de C.V.</p>	VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA PROGRAMA DE MUESTREO FASE I
Página: 1 de 1	

Fecha de inicio: _____

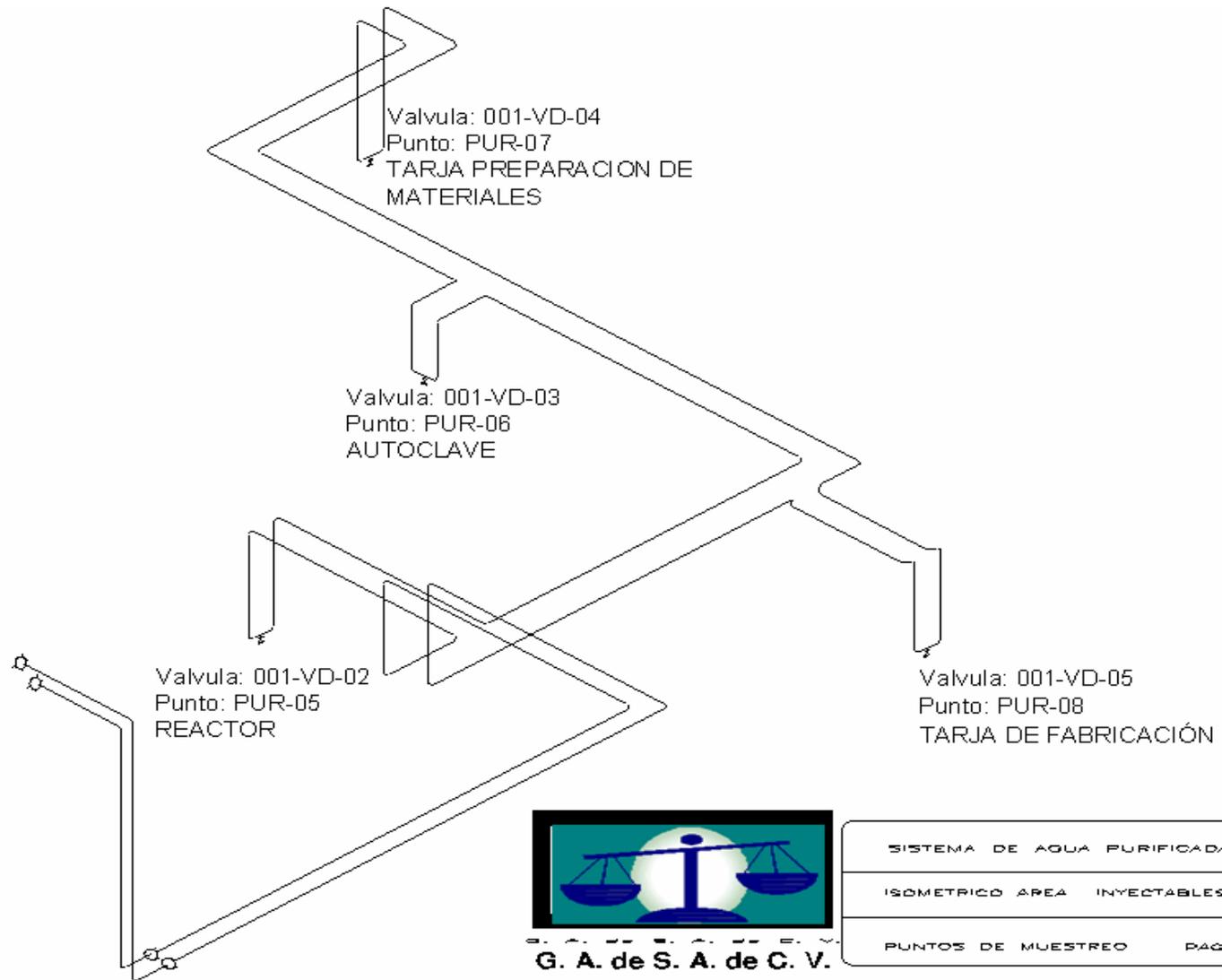
Fecha de término: _____

Muestreo por: _____

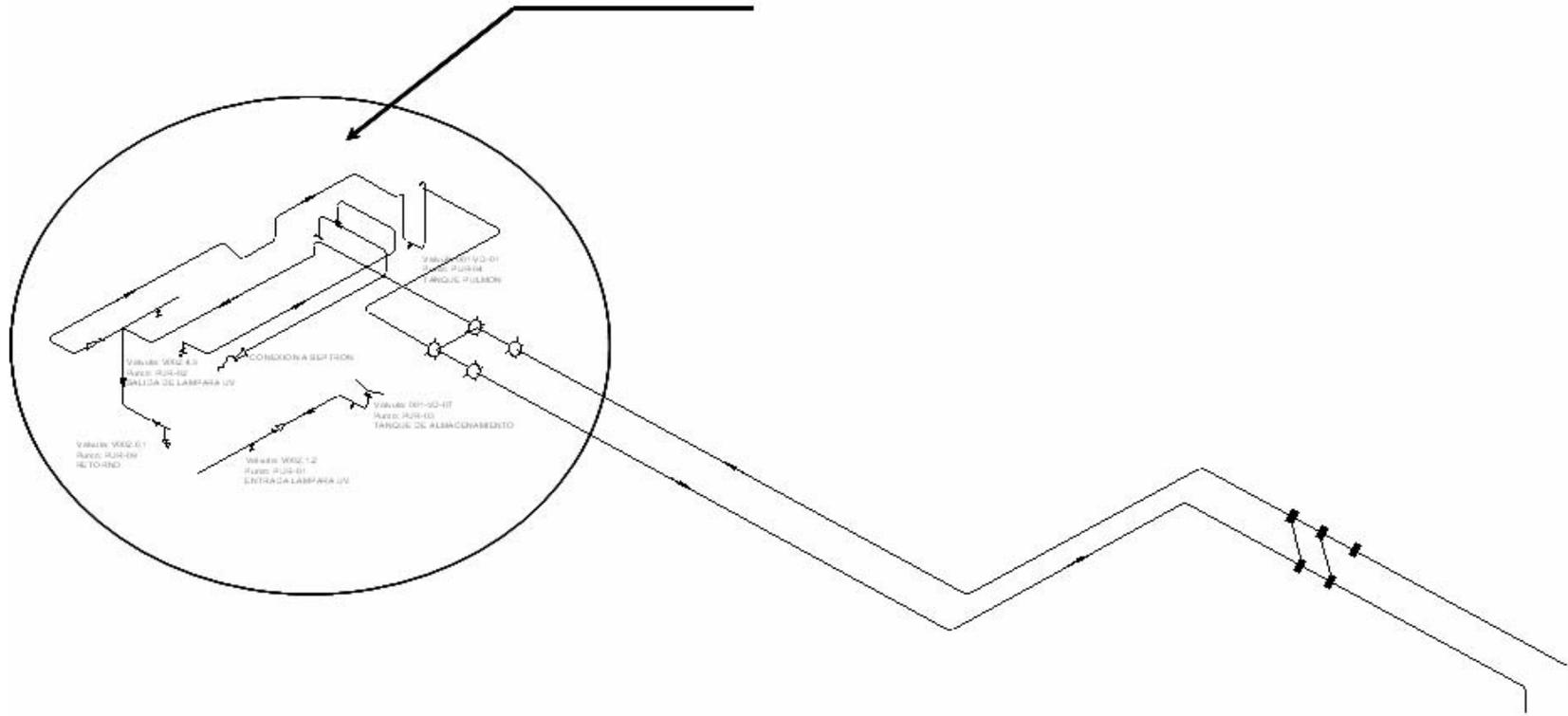
Programado
 Muestreado

No. De Válvula	No. De punto	Nombre del punto	Semana 1					Semana 2					Semana 3					Semana 4					Observaciones
			L	M	M	J	V	L	M	M	J	V	L	M	M	J	V	L	M	M	J	V	
N/A	POT-01	Hidroneumático (tinaco)																					
V002.1.2	PUR-01	Entrada lámpara UV																					
V002.4.3	PUR-02	Salida lámpara UV																					
001-VD-07	PUR-03	Tanque de almacenamiento																					
001-VD-01	PUR-04	Tanque pulmón																					
001-VD-02	PUR-05	Reactor																					
001-VD-03	PUR-06	Autoclave																					
001-VD-04	PUR-07	Tarja de Preparación de materiales																					
001-VD-05	PUR-08	Tarja de fabricación																					
V002.6.1	PUR-09	Retorno																					
Realizó			Revisó					Aprobó					Autorizó										
Fecha y firma			Fecha y firma					Fecha y firma					Fecha y firma										

5.12.7 ANEXO 7

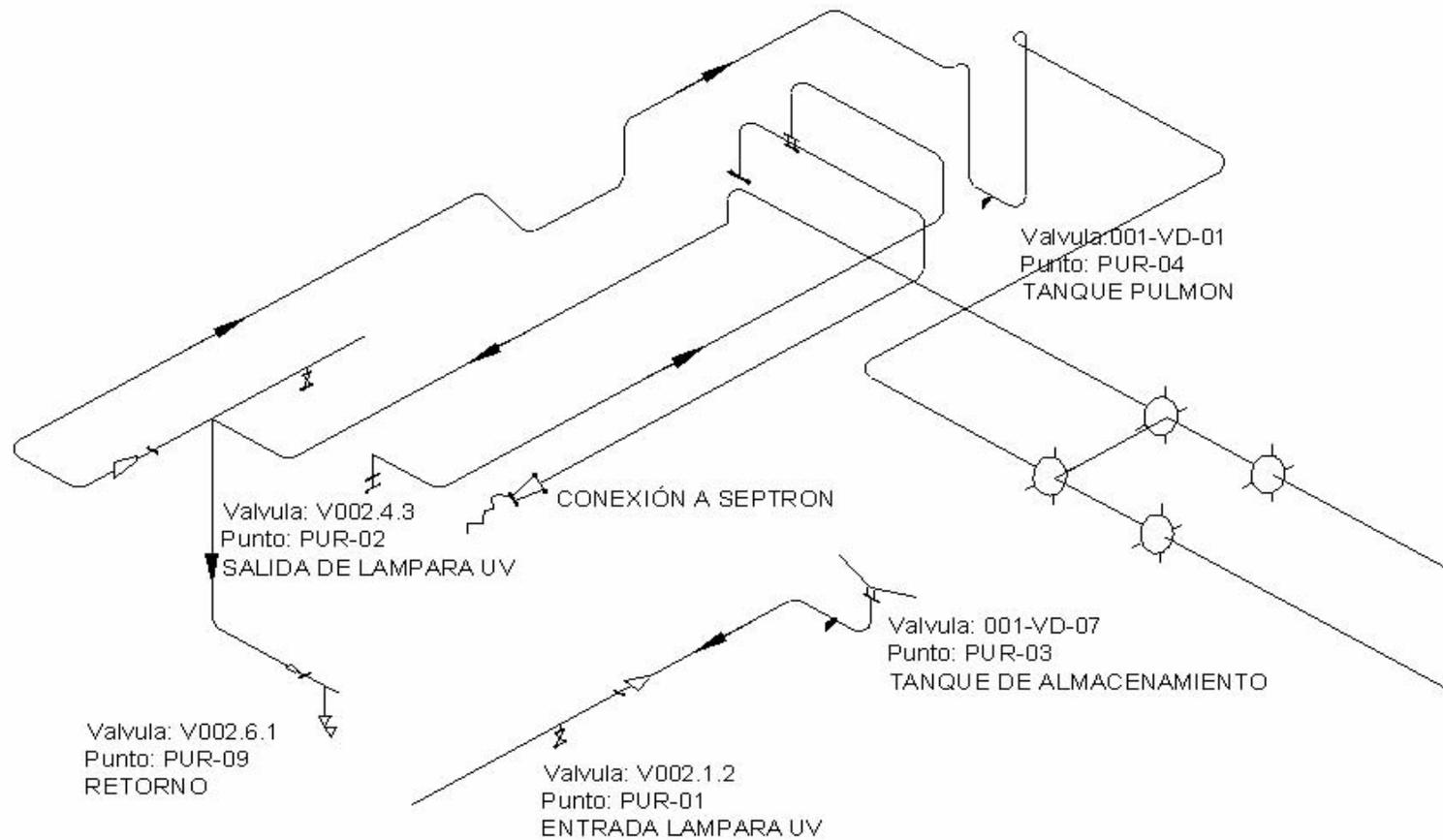


DETALLE A



G. A. de S. A. de C. V.

SISTEMA DE AGUA PURIFICADA	
ISOMETRICO AREA INYECTABLES	
PUNTOS DE MUESTREO	PAG:



DETALLE A

G. A. de S. A. de C. V.

SISTEMA DE AGUA PURIFICADA	
ISOMETRICO AREA INYECTABLES	
PUNTOS DE MUESTREO	PAG:

6. DISCUSIÓN

El departamento de validación se encargó de la elaboración del protocolo de validación del sistema de agua purificada en el área de inyectables, pero se necesita además de la participación activa del área de inyectables, control y aseguramiento de la calidad, de mantenimiento y del proveedor del sistema de agua purificada para lograr coordinar y llevar acabo las actividades que a cada uno corresponde y que se describen dentro del protocolo.

El conjunto de esta variedad de disciplinas consigue plasmar los lineamientos necesarios que se requieren en el protocolo para generar la documentación que indique que el sistema de agua purificada trabaja como se desea, que es reproducible, y que reúne las especificaciones establecidas y sus atributos de calidad.

Los criterios y la documentación bien definidos desde las fases tempranas del diseño son básicos para asegurar que el sistema de agua cumple con las necesidades de la empresa, además de que contribuyen con una puesta en marcha y validación oportuna. La adquisición de nueva tecnología, como el sistema de agua purificada siempre trae contratiempos los cuales pueden ser mínimos si se tiene participación de las distintas áreas para realizar una buena planeación, disminuyendo retrasos en la implantación y por consiguiente en la obtención de agua que cumpla con las especificaciones de calidad para el área de inyectables.

En particular la calificación de instalación permitió detectar todos los parámetros que influyen en la instalación del equipo, para lograr eficiencia en su función. Es una guía que permite tomar en cuenta a las unidades físicas del sistema y saber el grado en que afectan la calidad del agua que pasa por el sistema.

La calificación de operación se dirige al área del cuarto de aguas donde se localizan los equipos que se encargan de purificar el agua mediante los procesos de filtración, suavización, osmosis inversa y electrodeionización. El área de control de calidad se ve

muy involucrada en esta calificación al proporcionar todos los PNO (s) de calificación de cada uno de los equipos. El buen funcionamiento de todos los equipos y la conexión entre ellos ayudaron a arrancar la validación del sistema y obtener agua purificada en los puntos de uso en el área de inyectables.

La calificación de desempeño se encarga de los monitoreos, control de parámetros de operación y el manejo de las variables manejadas en el arranque del sistema de generación y distribución de agua, nos dan base en el conocimiento del sistema que genera y distribuye agua purificada.

Una vez aprobadas las fases I, II y III de la validación se tendrá confianza en que el agua generada por el sistema tendrá un alto grado de calidad, hará posible reducir el número de análisis de muestras de agua y el monitoreo del sistema, disminuyendo costos, personal, equipo y consumo de material. También minimizará o eliminará el rechazo de producto que tenga contacto con el área de inyectables o equipo lavado con esta agua purificada y en un futuro para la fabricación de agua para inyectables será menos posible el rechazo de la misma.

7. CONCLUSIÓN

El presente protocolo de validación del sistema de agua purificada diseñado para conocer la aptitud del sistema, permitió detectar las condiciones de los intervalos de operación, el pretratamiento requerido y el modo de falla común.

La validación del sistema de agua purificada paso satisfactoriamente la fase I, II y actualmente se encuentra en la fase III, en el mes de muestreo y análisis onceavo. Se han tenido desviaciones mínimas en el sistema, por ejemplo elevación en la conductividad del agua debido a que el análisis no se realizó de manera oportuna o el equipo no se calibro correctamente por el químico analista, variaciones en el pH, debido a los cambios de temperatura en las distintas estaciones del año y a que el equipo conforme a la FEUM 8ª edición no debe medir pH por compensación de temperatura, detección de sólidos totales por un mal lavado de material o muestreo de agua, etc. Todas ellas no afectan de manera significativa para reiniciar las fases del proceso de validación, se han tomado medidas correctivas y se documentan para implementar acciones preventivas que eviten que se vuelvan a presentar.

8. RECOMENDACIONES

Para demostrar que el sistema es confiable, efectivo y reproducible, se deberán tomar tres juegos de muestras para garantizar consistencia de los resultados.

Conforme a la FEUM 7^a ed. una vez establecidas las pruebas de control para el agua purificada (cloruros, sulfatos, amoníaco, calcio, dióxido de carbono, metales pesados, nitratos y sólidos totales), no podrán intercambiarse con otras pruebas de manera arbitraria, debe justificarse el motivo de cambio, se debe realizar el cambio de estas pruebas por la prueba de análisis de carbono orgánico total (TOC), la cual a partir de la edición de la FEUM 8^a ed. es obligatoria. Se recomienda adquirir, implementar y poner en funcionamiento un medidor de TOC en línea con un alcance de detección mínima de 0, 05 ppm, una vez en funcionamiento se repetirá la fase I y II de la validación del sistema de agua purificada para corroborar que el sistema mantiene consistencia en la fabricación de agua, además de que sigue siendo efectivo y reproducible, si los resultados obtenidos confirman la estabilidad del sistema se puede omitir la fase III de la validación. Se tomarán las medidas necesarias para evitar registrar datos que no correspondan a la cantidad de TOC en el agua purificada como limpieza del sistema, caducidad de los reactivos, tiempo de análisis, etc.

9. REFERENCIAS

1. Cervantes ML, Gómez A, Juárez JI, Parra P. Validación de procesos. México: Eón S. A. de C. V., 2003: 7-65.
2. COTENNSISCAL, 2001. Sistema de gestión de la calidad-Requisitos. México: IMNC A.C. (ISO 9001-2000).
3. NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
4. Legislación 2001 sanitaria. Ley general de salud. México: Ediciones Delma S. A. de C. V., 2001: 386-389,754.
5. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 7ª. ed. México: Secretaría de Salud, 2000: vol. 1: 449-455.
6. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 8ª. ed. México: Secretaría de Salud, 2004: vol.1: 603-627.
7. Comisión Interinstitucional de Prácticas adecuadas de manufactura (CIPAM). Guía de buenas prácticas de fabricación, buenas prácticas de documentación. México: Deutshe Química S. A. de C. V., 1999: vol. Monografía técnica N° 13: 23-28.
8. Comité de elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, s.s.a. Filtros asépticos y sistemas de generación de agua de calidad inyectable. México: Producciones GUIMER, 1991: 1-20.

9. 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.
10. NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.
11. Comisión Interinstitucional de Prácticas adecuadas de manufactura (CIPAM). Guía de procedimientos adecuados de laboratorio analítico. México: 1989: vol. Monografía técnica N° 2: 3, 8-9, 10-28, 31-54, 56-59.
12. Comisión Interinstitucional de Prácticas adecuadas de manufactura (CIPAM). Guía de procedimientos adecuados de limpieza de material analítico. México: 1991: vol. Monografía técnica N° 3: IV-VI, 1-31.
13. Rodier J. Análisis de las aguas. Barcelona: Omega, 1990: 3-8, 171-172, 197-199, 201-202, 207-208, 219-221, 224-225.
14. Frascchka AH, Barnard Jr. AJ, Sturrock PE. Química analítica cuantitativa. México: Continental S. A. de C. V., 1982: vol. 1: 495-498.
15. Ayres H, Gilbert. Análisis químico cuantitativo. 2ª. ed. Madrid: Ediciones del Castillo S. A., 1970: 246-249, 251,257.
16. Gray NF. Calidad del agua potable, problemas y soluciones. España: Acribia, S. A., 1994: 99-123, 177-182, 221-228, 237-244, 271-276, 310-318.
17. Manual de aguas para usos industriales. 3ª. ed. México: Limusa S. A. de C. V., 1991:38-41, 63-70, 82-87, 101-103, 107-110, 113-117.
18. Romero JA. Calidad del agua. 2ª. ed. México: Alfaomega, 1999: 61-70

19. Jenkins D, Snoeyink VL, Ferguson J F, Leckie J O. Química del agua, manual de laboratorio. 3^a. ed. México: Limusa, 1983: 9-13, 29-32, 55-61, 63-67, 69-71, 175-178.
20. Organización Panamericana de la salud .Guías para la calidad del agua potable, criterios relativos a la salud y otra información de base. Washinton D.C.: Organización mundial de la salud, 1987: vol. 2 (506): 1-6.
21. COTENNSISCAL, 2000. Sistema de gestión de la calidad, fundamentos y vocabulario. México: IMNC A.C. (NMX-CC-9000-IMNC-2000).
22. Snoeyink VL, Jenkins D. Química del agua. 5^a. reimpresión. México: Limusa Noriega Editores, 1999: 182-187, 332-339, 424-429, 444-447.
23. Manual de validación de métodos analíticos: 6, 10,19-22,30-32.
24. Marques MJ. Probabilidad y estadística para ciencias químico biológicas. 2^a.ed. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza (UNAM), 2004: 3,8-12,155-166,172-176, 185-188, 387-417.
25. Miller JC, Miller JN. Estadística para química analítica. 2^a. ed. México: Addison-Wesley Iberoamericana, 1993: 67-71.
26. Sharon LL. Muestreo diseño y análisis, control estadístico de la calidad. México: Internacional Thomson Editores, 1999: 23-25, 31-50.