



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS  
PROFESIONALES ZARAGOZA

VALIDACION DE SISTEMA DE TRATAMIENTO  
DE AGUA PARA PROCESO PURIFICADA E  
INYECTABLE.

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE;

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A :

**GERARDO CEDILLO GUTIERREZ**



MEXICO, D. F.

JUNIO DE 1993.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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 está 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.

## I N D I C E

INTRODUCCION.....	1
I. GENERALIDADES.....	3
A. Conceptos y tipos de validación.....	3
B. Estructura de validación de un sistema de tratamiento de agua.....	6
1. Programa de validación.....	6
a. Definición del sistema.....	7
b. Fase de calificación.....	8
1) Calificación de instalaciones.....	8
2) Calibración.....	9
3) Calificación operacional.....	9
c. Protocolo de validación.....	9
d. Mantenimiento del estado de control.....	10
e. Recalificación y revalidación .....	11
f. Evaluación y resumen de los resultados.....	11
g. Documentación.....	11
C. Sanitización en sistemas de agua purificada.....	13
1. Sanitización física.....	13
2. Sanitización química.....	13
D. Método de control.....	15
E. Prueba de <u>Limulus Amebocito Lisate</u> .....	16
II. FUNDAMENTACION DEL TEMA.....	18
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
IV. OBJETIVOS.....	22
V. HIPOTESIS.....	23

VI.	PARTE EXPERIMENTAL.....	24
	A. Material y equipo.....	24
	1. Material.....	24
	2. Equipo.....	24
	3. Reactivos.....	25
	B. Metodología del proyecto.....	26
	1. Protocolos de validación.....	26
	2. Definición general del sistema y cada subsistema	30
	3. Calificación del equipo.....	38
	4. Resultados.....	59
	5. Condiciones de revalidación.....	78
	6. Condiciones de operación.....	80
VII.	DISCUSION DE LOS RESULTADOS.....	83
VIII.	CONCLUSIONES.....	85
IX.	OBSERVACIONES Y RECOMENDACIONES.....	87
X.	ANEXOS.....	90
XI.	BIBLIOGRAFIA.....	98

## I N T R O D U C C I O N

La validación es un requerimiento que a partir de 1976 se convirtió en una regulación por parte de la Food and Drug Administration (FDA), convirtiéndose así en una buena práctica de manufactura.

Dentro de la industria farmacéutica una de las materias primas de mayor importancia es el Agua para la elaboración de medicamentos, por lo cual los métodos de producción de ella deben de cumplir con las características necesarias para producirla confiable y consistentemente, cumpliendo con los requisitos de la FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS Y LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA (USP).

Por la razón anterior en los Laboratorios PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A DE C.V. se pensó en validar el sistema de generación de agua para proceso (purificada e inyectable), el cual es el objetivo de este trabajo.

El proyecto se inicio con la revisión de todos los procedimientos involucrados en la operación del sistema, posteriormente se realizaron los protocolos de validación para el Sistema de Generación de Agua Inyectable y para el Sistema de Generación de Agua Purificada.

Una vez realizado lo anterior se procedio a calificar cada uno de los sistemas así como los equipos, se tomaron las muestras

de agua de las diferentes zonas involucradas siguiendo el programa de muestreo previamente establecido; y posteriormente se efectuó el análisis de dichas muestras. Con los resultados obtenidos se determinó la validación de los sistemas involucrados, también se establecieron las condiciones bajo las cuales deberá realizarse la revalidación del sistema.

## I. GENERALIDADES

### A. CONCEPTOS Y TIPOS DE VALIDACION

El término validación recibió considerable atención después de 1976, cuando la FDA propuso sus regulaciones sobre Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). De aquí se deriva que los procesos de validación representan una buena práctica de manufactura, para asegurar la calidad propuesta para proteger el estado final del producto, por medio de evidencia documentada de que el proceso cumple con su finalidad confiable y consistente. (1,9).

Con el paso del tiempo la validación de los procesos de manufactura y control de los productos se ha vuelto un requisito explícito de las buenas prácticas de manufactura, lo cual constituye el enfoque metodológico más efectivo para controlar y asegurar el desempeño de los procesos y el nivel de calidad de los productos. (9)

Por lo anterior y considerando el avance de la industria farmacéutica en validación, se han descrito diferentes definiciones de las cuales las siguientes son solo un ejemplo:

**VALIDACION:** Método científico, que proporciona la evidencia documentada para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso y que se encuentra bajo control. (12)

**VALIDACION:** Evidencia documentada establecida de que un sistema cumple con lo que está asignado a hacer. (1,6,13)

**VALIDACION:** Tratamiento sistemático cuyo objetivo es identificar, medir evaluar, documentar y reevaluar una serie de pasos críticos en un proceso farmacéutico que requiere control, a fin de garantizar un producto final consistente y reproducible. (19)

**VALIDACION:** Acción deliberada y sistemática para confirmar que todos los sistemas y subsistemas realmente hacen lo que tienen que hacer. (14)

**VALIDACION DE PROCESOS:** Programa destinado a establecer evidencia documentada, que permita asegurar con alto grado de confianza que a través de un proceso específico, se obtiene o se obtendrá un producto que reúna todas las especificaciones y atributos de calidad preestablecidos. (11)

Existen diferentes tipos de validación entre ellos están:

1. Validación prospectiva de procesos:
  - a. Normal
  - b. Concurrente
  - c. Revalidación
2. Validación retrospectiva de procesos.

**Validación prospectiva:** Comprobación de que un proceso se desarrolla tal y como se ha previsto para cada producto y de manera reproducible a través de un plan experimental llamado protocolo de validación, el cual es desarrollado antes de que el proceso sea implementado. (1)

**Concurrente:** Es empleada cuando un proceso puede ser mostrado en un estado de control, aplicada a validación de métodos para pruebas de muestras representativas tomadas en puntos estratégicos durante todo el proceso; esto incluye pruebas del producto final. (1)

**Revalidación:** Aplicable a procesos validados en los que se realizan cambios. (1,2)

**Validación retrospectiva:** Es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción, análisis y control de que un producto ya en distribución está siendo fabricado con efectividad; la validación retrospectiva no se puede aplicar a equipos de proceso. (1,2)

**B. ESTRUCTURA DE VALIDACION DE UN SISTEMA  
DE TRATAMIENTO DE AGUA**

**1. PROGRAMA DE VALIDACION**

Diversos programas de validacion siguen una secuencia semejante a la figura siguiente:

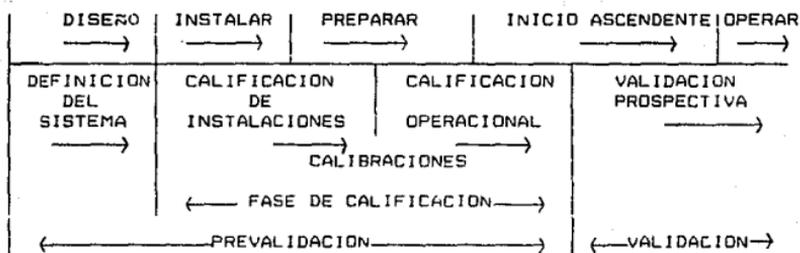


FIGURA 1: Diagrama de un programa de validacion.

Las etapas son las siguientes:

- 1) Establecer la finalidad del sistema.
- 2) Definir el sistema y cada subsistema significativo.
- 3) Configuración del equipo, diseño, un plan de operación y un plan de control.
- 4) Definir la finalidad de cada subsistema.
- 5) Desarrollar y ejecutar un plan de calificación, usando calificación de instalaciones, calibraciones y calificación operacional.
- 6) Desarrollar y ejecutar un protocolo de validación.
- 7) Proponer un método para protección del estado de control y establecer e implementar cambios de control, incluyendo un sistema para revalidación.
- 8) Evaluar y resumir los resultados y finalmente documentarlos.

a. **DEFINICION DEL SISTEMA:** Una de las etapas más importantes del programa de validación es definir claramente el sistema. Esta definición del sistema total debe de incluir diseño y configuración del equipo, un plan de operación y un plan de control. Así en el caso del agua para uso farmacéutico, las capacidades, dimensiones y características hidráulicas de filtros de carbón, ablandador (pulidor o lecho mixto), unidades de desionización y destilación, son importantes en la definición del sistema. (1,2)

En este punto deben incluirse sistemas de almacenamiento y distribución; los materiales de construcción de tuberías; las condiciones de almacenaje del agua ( si es calentada o recirculada). Se incluyen los sitios de muestreo, así como los períodos en los cuales no se usa el sistema. (3)

En la definición del sistema se debe establecer una diferencia entre la función total del sistema y cada uno de los subsistemas , por ejemplo; si el sistema esta diseñado para producir agua purificada USP libre de iones y microbiológicamente aceptable; cada uno de sus subsistemas deben ser definidos por separado; ej. El filtro de carbón tiene la función de remover impurezas tales como cloro. (1,4)

**b. Fase de Calificación:** Cubre actividades de prevalidación e incluye tres categorías: Calificación de instalaciones, calibraciones y calificación operacional.

1) **CALIFICACION DE INSTALACIONES:** Es definida como la documentación de todos los aspectos claves de las instalaciones, códigos, diseños apropiados y su manufactura. Esta etapa incluye procesos, estableciendo información conveniente para establecer manuales, modelos de equipos y números de serie, capacidad considerada, materiales de construcción y otras tales como información específica de la validación del sistema existente. Incluye también documentación de los resultados de inspección y pruebas de funcionamiento. Es recomendable hacer una lista del equipo conteniendo información de operaciones críticas de cada

artículo por ej. bombas, válvulas, intercambiadores de calor, etc. (1,2,3)

2) **CALIBRACION:** La calibración de instrumentos y controles mecánicos, es un requerimiento específico de prevalidación porque protege a menudo las fases de calificación de instalaciones y calificación operacional. (1,3)

3) **CALIFICACION OPERACIONAL:** Es la verificación documentada de que un sistema o subsistema funciona bien a través de todo el rango de operación. La calificación operacional establece medidas para toda actividad dada, esto es, rendimiento de bombas de agua a velocidades y presiones específicas; válvulas, sellos y cierre propio, así como alarmas y otros controles automáticos, se incluyen filtros de retención microbiológica, su capacidad para retener microorganismos durante el período específico de servicio. (1,2,3)

c. **PROTOCOLO DE VALIDACION:** Es el documento más importante dentro de un programa de validación, ya que sin él no se puede iniciar dicha validación. En él se describe la manera en la cual serán reunidos y analizados los datos con el fin de obtener la evidencia de que el sistema cumple con su función y opera en un estado de control. La elaboración de un protocolo varía de acuerdo a las características del sistema a validar. Ante todo el protocolo debe de ser tan simple como sea posible; se debe de especificar en él, el número de pruebas necesarias para demostrar

reproducibilidad y proporcionar una medida precisa para la variabilidad en intentos sucesivos. El protocolo debe de incluir: un objetivo, la instrumentación de prueba, procedimientos y criterios de aceptación, así como la autorización correspondiente. (12,3)

d. **MANTENIMIENTO DEL ESTADO DE CONTROL:** Teóricamente si no ocurren cambios en un sistema validado y permanece en un estado de control prolongado, la revalidación es innecesaria. Sin embargo si ocurren cambios y son fácilmente reconocibles incluyendo modificaciones de equipo, revisión de procedimientos de operación estándar, o métodos de control modificado. Es válido establecer mecanismos para detectar tales cambios cuando se presenten o estén a punto de ocurrir, determinando si son importantes o insignificantes para la validación del sistema. Desde el momento que comienza la fase de validación, es esencial que sean implementados sistemas de control de cambios, primero para asegurar que el sistema sea definido y calificado para ser validado, y subsecuentemente para asegurar que el sistema permanece en un estado de control validado. Los sistemas de control de cambios son mecanismos proporcionados para el funcionamiento de las siguientes tareas: a) Detectar cambios cuando ocurren o estén a punto de ocurrir. b) Evaluar los efectos potenciales de los cambios en el estado de control validado. c) Implementar acciones correctivas, en la forma de revalidación o recalificación, cuando tales cambios son juzgados significantes. (1)

e. **RECALIFICACION Y REVALIDACION:** Antes de validar un proceso debe mantenerse en un estado de control, para proteger la inversión de la validación y cumplir los requerimientos regulatorios. Para tener un sistema en un estado de control continuo, son necesarias mediciones de recalificación y revalidación. Ambas pueden ser realizadas por cambios y no solo por tiempo. Esto es efectivo desde el punto de vista costo-efectividad, para mantener un adecuado sistema de control de cambios de funcionamiento, por ejemplo para recalificar o revalidar el sistema anualmente. La recalificación y la revalidación son definidas como una repetición de la calificación original o del programa de validación o alguna porción de ellos. Con un sistema eficiente de control de cambios, esto solo puede hacerse a una unidad pequeña o subsistema. Cuando se reconocen cambios y se determina que tienen un efecto potencial en la validación, la revalidación o medición de la recalificación puede ser identificada e implementada inmediatamente. (1,2)

f. **EVALUACION Y RESUMEN DE LOS DATOS DE VALIDACION:** El final de la fase de validación prospectiva, es el balance del programa de validación, en el cual se revisan todos los datos y se resumen los resultados. (1)

g. **DOCUMENTACION:** Un sistema efectivo para documentación es importante para la validación, porque éste proporciona las bases para tener en funcionamiento un estado de control validado. Los

diseños de sistemas de comunicación pueden proporcionar las bases para comunicaciones adecuadas, las cuales en algunas ocasiones si no existen pueden ser costosas y fuentes de pérdida de tiempo consumido produciendo errores. Mediciones que pueden contribuir a la eficiencia de la documentación, incluyendo primeramente un bosquejo de procedimientos de operación estándar y el uso de archivos de referencia, asignando un número discreto y un título significativo de cada referencia clave y ponerlo al día a través de la duración del programa de validación. La documentación de validación deberá incluir la evidencia de la adecuabilidad de los materiales y el desempeño y confiabilidad de los equipos y sistemas. (1,2)

La documentación debe incluir:

- 1) Protocolo de validación.
- 2) Calificación de equipo.
- 3) Procedimientos de calibración.
- 4) Registros.
- 5) Manuales operativos.
- 6) Programa de mantenimiento preventivo.
- 7) Programa para la regeneración, retrolavado y enjuague.
- 8) Pasivación, limpieza y sanitización.
- 9) Procedimientos normales de operación.
- 10) Procedimientos de verificación de la calidad de agua.
- 11) Programa general de muestreo.

### C. SANITIZACION EN SISTEMAS DE AGUA

Aún con el mejor sistema de sanitización diseñado, la eliminación total de las bacterias no es posible. Por lo tanto una sanitización periódica del sistema debe ser puesta en práctica para mantener el control del crecimiento bacteriano. Los procesos de sanitización empleados pueden ser físicos o químicos.

(15)

1. **SANITIZACION FISICA:** La sanitización física utiliza vapor o agua caliente para destruir bacterias en el tanque de almacenamiento y en sistemas de tuberías de distribución. (6)

En sistemas que utilizan agua caliente para sanitización, los materiales adecuados para la construcción de tanques de almacenamiento y tuberías incluye plásticos estables a elevadas temperaturas o acero inoxidable. Para sistemas que emplean vapor, sólo puede usarse acero inoxidable.

El vapor o agua caliente son también empleados en algunas instalaciones para sanitizar filtros de carbón, especialmente diseñados y construidos para este propósito. (6)

2. **SANITIZACION QUIMICA:** La sanitización química más usada en sistemas de agua es con hipoclorito de sodio ( $\text{NaOCl}$ ) y peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ).

El hipoclorito de sodio proporciona cloro activado para efecto de sanitización. Es el menos costoso de los dos y sanitiza efectivamente a bajas concentraciones (200-500ppm) que el

peróxido de hidrógeno. El cloro activado mata a las bacterias por difusión a través de la pared celular y oxidando las enzimas internas de las bacterias. La desventaja de la sanitización con hipoclorito de sodio es que éste no es fácilmente eliminado y el hipoclorito residual puede causar un nivel máximo de cloro que sobrepase las especificaciones para agua purificada USP. (6.4)

La sanitización con peróxido de hidrógeno es realizada por liberación de oxígeno molecular libre, para oxidación de la contaminación biológica. La concentración comunmente usada para una sanitización efectiva es 10%. Concentraciones altas como 30% pueden ser usadas en casos especiales. Aunque se requieren concentraciones más elevadas de peróxido de hidrógeno que de hipoclorito de sodio, es mejor emplear el peróxido de hidrógeno porque es mas fácil eliminarlo después de la sanitización.

Otro método químico que puede ser útil dentro de la sanitización es el ozono. El ozono al igual que el peróxido de hidrógeno, mata microorganismos a través de procesos de oxidación directa. Este proceso produce lisis celular, ruptura de la membrana y dispersión del citoplasma. (6,4)

El ozono es más efectivo que el peróxido; tiene una acción más rápida y más efectiva a más bajas concentraciones que el peróxido ó hipoclorito de sodio. Otra ventaja del ozono es que es inestable y descompone a oxígeno con una vida media de aproximadamente 20 minutos, no dejando residuos indeseables. La descomposición del ozono puede ser acelerada exponiéndola, en presencia de agua, a una radiación uv (254 nm), lo cual causa fotólisis. (6,4)

#### D. METODO DE CONTROL

Antes de validar un proceso, éste debe ser mantenido en un estado de control, para proteger la inversión de la validación y hacer posibles los requerimientos regulatorios. JURAN define control de calidad como " Los procesos regulatorios a través de los cuales la industria mide el funcionamiento de la calidad actual, comparada con estándares y actuando en la diferencia". Estos principios traducen directamente el control de calidad para agua usada en fabricación farmacéutica. (1)

Para sistemas de tratamiento de agua, el control incluye típicamente instrumentos de monitoreo constante; cierta calidad de los procesos se atribuyen a buenos planes de muestreo, procedimientos de muestreo y métodos de prueba, todos acompañados por predeterminación de niveles de alerta y acción colectivamente diseñados para medir el funcionamiento de la calidad y efectuar acciones cuando tales funcionamientos difieren de los estándares establecidos. (2,7)

Históricamente el control más familiar para sistemas de agua para inyección es la conductividad medida con instrumentos usualmente automáticos y diseñados para poner en movimiento una alarma o válvula para advertir, cuando el contenido iónico del agua es tal que el nivel de conductividad es excedido.

#### E. PRUEBA DE LIMULUS AMEBOCITO LISATE

El Limulus Amebocito Lisate (LAL) es un extracto hecho de células sanguíneas (amebocitos) del cangrejo de herradura.

El reactivo de LAL consiste de una enzima procoagulasa (zimógena) y una proteína coagulasa (cuagulógena) y sales requeridas para la reactividad óptima.

El ensayo se realiza "in vitro" y es un firme reemplazo para la prueba de conejos, esto fue autorizado por FDA en 1977. (8)

El ensayo se realiza por adición de LAL reconstituido en volúmenes iguales de muestras de líquidos en un tubo de prueba pequeño de vidrio. La mezcla es incubada a 37°C. (98.6°F) por 60 + 2 minutos. Debe permanecer inmóvil. La siguiente incubación de la prueba es por inversión de los tubos de reacción 180°.

Se establece como resultado positivo si se forma un gel-coágulo sólido, el cual resistió la inversión.

Se establece como resultado negativo si no se forma el gel-coagulado o si se rompe con la inversión.

Esta prueba llega a ser cuantitativa si el LAL es primero estandarizado, contra endotoxinas purificadas. Diversos estudios han confirmado que LAL correlaciona bien con la prueba de pirógenos en conejos. Además el reactivo LAL es más sensitivo que la prueba en conejo, facilitando la prueba de soluciones conteniendo concentraciones de endotoxinas abajo del nivel de pirógenos. La prueba es extremadamente sensible ya que detecta

0.03 EU/ml (cerca de 0.003 ng/ml ó 0.003 partes por billón en el método de gel-coágulo). (5)

La entidad química de endotoxina es el lipopolisacárido (LPS). El LPS es un componente estructural del exterior de la membrana celular de un grupo de bacterias térmicas " Gram negativas". (8)

De las bacterias que habitan naturalmente el medio acuoso, las gram negativas generalmente predominan; ellas crecen y mueren liberando endotoxinas.

Las endotoxinas son altamente patógenas cuando son inhaladas o inyectadas a personas. Pequeñas concentraciones como 1ng/Kg de endotoxina de la bacteria Escherichia Coli puede causar fiebre en humanos, dosis mayores pueden producir shock y hasta la muerte. Dosis inhaladas en el rango de 1.0 a 80 ug/ml puede causar anorexia, alteraciones en vías respiratorias, inflamación de los pulmones y fiebre. (8)

Afortunadamente las endotoxinas pueden ser removidas efectivamente desde un principio del agua con métodos compatibles, entre ellos la destilación y por ósmosis inversa.

## II. FUNDAMENTACION DEL TEMA

Durante los últimos años, el término validación ha alcanzado un gran auge ya que éste involucra que los procesos, métodos analíticos y sistemas validados sean reproducibles, precisos y exactos, lo cual es importante dentro de la industria farmacéutica y además las ventajas que se obtienen con los procesos validados como son: Reducción de costos, optimización del proceso y garantía de calidad.

Además los procesos de validación son parte importante de las buenas prácticas de manufactura (BPM) para asegurar la calidad propuesto, para proteger el buen estado del producto final y para proporcionar evidencia documentada que el proceso se encuentra bajo control.

Por otra parte sabemos que el agua, es uno de los principales componentes en la elaboración de productos farmacéuticos la cual debe reunir ciertas especificaciones físicas, químicas y microbiológicas, para ser catalogada dentro de los dos tipos de agua usada en producción que son: Agua Purificada USP y Agua Para Inyectables USP. Las especificaciones físicas y químicas son fáciles de alcanzar; pero existen problemas en el control de la población microbiológica.

Los métodos básicos usados en la fabricación de agua son: Destilación, desionización vía intercambio iónico y filtración tal como ósmosis inversa. Aquí la calidad microbiológica del agua es continuamente monitoreada por instrumentos; pero existen

algunos antecedentes de problemas y por lo tanto, esto representa una buena razón para validar el sistema de tratamiento de agua, como consecuencia existen sistemas de tratamiento de agua que son validados para operar en sentido de proporcionar agua con niveles extremadamente bajos de microorganismos.

Uno de los objetivos de la validación, es identificar los parámetros críticos y proporcionar un medio para controlarlos.

Un proceso validado opera en un estado de control e incluye estipulaciones para reconocer desviaciones así como las acciones correctivas que deban ser tomadas.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el tratamiento de agua los métodos básicos para obtener agua de pureza alta son: Destilación, desionización vía intercambio iónico y filtración tal como ósmosis inversa. Estos actúan de manera diferente, la destilación separa las impurezas incluyendo minerales, materia orgánica, gases y microorganismos por evaporación bajo condiciones controladas y luego condensando el vapor de agua pura. La desionización consiste en pasar el agua a través de resinas de intercambio iónico, las cuales remueven los iones, produciendo agua purificada. La purificación del agua por ósmosis inversa permite remover no solamente las impurezas orgánicas disueltas; sino también la materia orgánica incluyendo microorganismos. Aunado a esto, existen sistemas de pretratamiento como son: Filtros de arena y filtros de carbón. Los filtros de arena actúan removiendo material coloidal, los filtros de carbón quitan cloruros para prolongar la vida del lecho aniónico en el desionizador.

La finalidad del sistema de tratamiento, es producir agua de alta calidad; pero cuando existen problemas de capacidad en el sistema o mala calidad de agua; ésta se puede deber a diferentes factores tales como: Cambios en la composición química del agua cruda (proveniente de la red municipal) a ser tratada, indicador de conductividad inexacto, baja concentración de regenerante, distribución diferente de regenerante, contaminación del intercambiador de iones, canalización de flujos, envejecimiento

del intercambiador de iones, recubrimientos de películas incrustantes en las paredes o superficies intercambiadoras de calor.

Por tal razón en el presente proyecto se tratará de validar el sistema de tratamiento de agua dentro del cual se establecerán: los tiempos de regeneración y sanitización para el desmineralizador, destilador, suavizador, filtro de arena y filtro de carbón; para que produzca agua de alta calidad y que permita la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de que cualquier operación efectuada en el equipo o en el proceso se encuentra bajo control.

Todo lo anterior por medio de un protocolo de validación en el cual se especifican los procedimientos a seguir durante el curso de la validación, para obtener evidencia documentada de que el sistema cumple con el objetivo.

## IV. O B J E T I V O S

Demostrar que el tratamiento de agua por desmineralización y destilación es reproducible y confiable para producir agua de alta calidad.

Para el tratamiento de agua por destilación

1. Demostrar que el sistema producirá efectiva y consistentemente agua de la calidad específica (Química, Microbiológica y Biológicamente) cuando este operando de acuerdo al procedimiento escrito correspondiente.

2. Demostrar que tanto el transporte (Red de distribución) como el almacenaje es confiable y efectivo y no representa una fuente de contaminación para el agua generada.

Para el tratamiento de agua por desmineralización

1. Demostrar que el sistema producirá efectiva y consistentemente agua de la calidad específica (Química y Microbiológica) cuando este operando de acuerdo al procedimiento escrito correspondiente.

2. Demostrar que tanto el transporte (Red de distribución) como el almacenaje es confiable y efectivo y no representa una fuente de contaminación para el agua generada.

## V. HIPOTESIS

Si los tiempos establecidos para la regeneración, sanitización y cambio de componentes del sistema de tratamiento de agua, son los adecuados y producen agua de alta calidad que permita fabricar productos que cumplen con los requisitos establecidos; entonces el sistema de tratamiento de agua quedará validado.

**VI. P A R T E**  
**E X P E R I M E N T A L**

**A. Material y Equipo**

<b>1. Material</b>	<b>Descripción</b>
Matraz erlenmeyer	500 ml
Matraces erlenmeyer	250 ml
Bureta	50 ml
Pipetas volumétricas	50 ml
Vasos de precipitado	De diferentes capacidades
Embudo de vidrio	
Agitadores de vidrio	
Espátula de acero inoxidable	
Soporte universal	
Pinzas para bureta	
Mortero	
Cápsula de porcelana	

**2. Equipo**

Desmineralizador CULLIGAN  
 Suavizador OESA  
 Destilador OLSA  
 Filtro de arena CULLIGAN  
 Filtro de carbón CULLIGAN

**3. REACTIVOS**

	<b>MARCA</b>
Acido clorhídrico	J.T. BAKER (G.R)
Acido sulfúrico	J.T. BAKER (G.R)
Carbonato de calcio	J.T. BAKER (G.R)
Cloruro de amonio	MALLINCKRODT (G.R)
Cloruro de magnesio hexahidratado	MERCK (G.R.)
Cloruro de sodio	MERCK (G.R.)
Cromato de potasio	J.T. BAKER (G.R)
Hidróxido de sodio	MERCK (G.R.)
Nitrato de plata	MERCK (G.R.)
Sal disódica de EDTA	MERCK (G.R.)
Sal de magnesio de EDTA	MERCK (G.R.)
Sulfato de magnesio heptahidratado	MERCK (G.R.)
Indicador rojo de metilo	MERCK (G.R.)
Indicador eriocromo negro T	MERCK (G.R.)
Indicador murexida (Purpurato de amonio)	MERCK (G.R.)

## B. METODOLOGIA DEL PROYECTO

### 1. PROTOCOLOS DE VALIDACION

#### PROTOCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE

#### GENERACION DE AGUA INYECTABLE

##### 1. OBJETIVO

1.1. Demostrar que el sistema producirá efectiva y consistentemente agua de la calidad específica (Química, Microbiológica y Biológicamente) cuando este operando de acuerdo al procedimiento escrito correspondiente.

1.2. Demostrar que tanto el transporte (red de distribución), como el almacenaje es confiable y efectivo y no representa una fuente de contaminación para el agua generada.

##### 2. INSTRUMENTACION DE PRUEBA

Conductímetro

Potenciómetro

### 3. PROCEDIMIENTO

3.1. Una vez que el sistema ha iniciado su operación tomar una muestra de acuerdo al procedimiento establecido para este punto, en cada lugar de muestreo.

3.2. Tomadas las muestras analizarlas tanto química, microbiológica y biológicamente, siguiendo los procedimientos escritos.

3.3. Para demostrar que el sistema es confiable, reproducible y efectivo deberán tomarse 3 muestras para garantizar el sistema.

### 4. CRITERIOS DE ACEPTACION

4.1. La calidad química, microbiológica y biológica deberá ser como sigue:

Debera cumplir los requerimientos de FARMACÓPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS correspondiente, así como los de USP XXII.

### 5. AUTORIZACION

GERENCIA DE PLANTA

-----  
Vo.Bo. PRODUCCION

-----  
Vo.Bo. CONTROL DE CALIDAD

REALIZO: GERARDO CEDILLO GUTIERREZ

FECHA: 5 DE ENERO DE 1990

**PROTOCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE****GENERACION DE AGUA PURIFICADA****1. OBJETIVO**

1.1. Demostrar que el sistema producirá efectiva y consistentemente agua de la calidad específica (Química Y Microbiológicamente) cuando este operando de acuerdo al procedimiento escrito correspondiente.

1.2. Demostrar que tanto el transporte (red de distribución), como el almacenaje es confiable y efectivo y no representa una fuente de contaminación para el agua generada.

**2. INSTRUMENTACION DE PRUEBA**

Conductímetro

Potenciómetro

**3. PROCEDIMIENTO**

3.1. Una vez que el sistema ha iniciado su operación tomar una muestra de acuerdo al procedimiento establecido para este punto, en cada lugar de muestreo.

3.2. Tomadas las muestras analizarlas tanto química y microbiológicamente, siguiendo los procedimientos escritos.

3.3. Para demostrar que el sistema es confiable, reproducible y efectivo deberán tomarse 3 muestras para garantizar el sistema.

#### 4. CRITERIOS DE ACEPTACION

4.1. La calidad química y microbiológica deberá ser como sigue:

Debera cumplir los requerimientos de FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS correspondiente, así como los de USP XXII.

#### 5. AUTORIZACION

GERENCIA DE PLANTA

Vo.Bo. PRODUCCION

Vo.Bo. CONTROL DE CALIDAD

REALIZO: GERARDO CEDILLO GUTIERREZ

FECHA: 5 DE ENERO DE 1993

## 2. DEFINICION GENERAL DEL SISTEMA Y CADA SUBSISTEMA

El sistema está diseñado para producir dos tipos de agua: Agua purificada y Agua para inyectables, el agua purificada es producida por un equipo desmineralizador "CULLIGAN" (Ver esquema III), el agua para inyectables es producida por el equipo de destilación OLSA" (ver esquema II).

El sistema de tratamiento de agua consta de un sistema de pretratamiento para el desmineralizador el cual es un filtro de arena y un filtro de carbón, para el destilador se cuenta con la ayuda de un suavizador o ablandador.

Además el sistema cuenta con una red de distribución y almacenamiento, el sistema de distribución está dividido en tres líneas, la primera de ellas es para el área de preparación de Inyectables, la cual es de acero inoxidable 316 con acabado y uniones sanitarias; la segunda es para la distribución de agua purificada al área de lavado de materiales (ampolletas, frascos y tapones) del departamento de Inyectables, la cual es de PVC industrial, la tercera línea es hacia el área de preparación de Líquidos y también es de PVC industrial. Las líneas de PVC cuentan con válvulas de globo de PVC. El sistema de distribución consta también de 5 filtros, dos de los cuales don de 2.5 u y los otros tres son de 10 u. El sistema de almacenamiento cuenta con dos tanques; uno de capacidad de 5,000 litros y el otro con

capacidad de 150 litros; se cuenta además con una cisterna de capacidad de 36,000 litros. (Ver esquema I)

El sistema de tratamiento de agua tiene 16 zonas de muestreo, las cuales se encuentran distribuidas a lo largo del sistema.

El abastecimiento de agua para alimentar al desmineralizador y al destilador, proviene de una cisterna a través de una bomba; el agua utilizada por el enfriador es también de la misma cisterna pero recirculada hacia otra cisterna.

El demineralizador cuenta con un programa de retrolavado para los filtros de arena y carbón, así como también para las resinas catiónica y aniónica. Existe también un programa de sanitización el cual utiliza alcohol isopropílico al 50% además se tiene un programa de regeneración de las resinas utilizando para la columna catiónica HCl al 30 % y para la columna aniónica NaOH al 50%.

El suavizador consta de un programa de regeneración el cual utiliza HCl al 4 % y NaOH al 4 % y para el destilador se cuenta con un programa de tratamiento químico del evaporador.

El filtro de arena es usado para remover materiales coloidales y partículas extrañas; aquí es importante el empaquetamiento del lecho de arena ya que un pobre empaquetamiento puede hacer que el agua pase completamente por medio de aberturas o canales de tal modo que se tiene menor superficie de intercambio y se permite la infiltración de impurezas del agua a la siguiente etapa de pretratamiento, si el

agua contiene materiales coloidales puede ocurrir que se forme un aglomerado coloidal el cual puede bloquear el flujo del agua.

El filtro de carbón es usado como filtro precedente y sirve de protección a las resinas de intercambio iónico. El carbón activado absorbe trasas de cloro que suelen dañar a las resinas. Su capacidad de decloración es finita, no requiere procesos de regeneración, solo basta con un proceso de retrolavado. Si es usado para eliminar materia orgánica en suspensión, tiene una capacidad finita que está determinada por las propiedades y naturaleza de dichos materiales.

En el desmineralizador el proceso consiste en pasar el agua a través de resinas de intercambio iónico, las cuales remueven los iones produciendo agua purificada, el proceso es de intercambio iónico en dos etapas:

Intercambio catiónico: En la primera etapa, un intercambiador catiónico en el estado ácido (Hidrógeno), intercambia sus iones  $H^+$  por cationes metálicos ( $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Na^+$ ) presentes en el agua. Los aniones del agua son afectados y pasan a través del intercambiador catiónico.

El afluente de la unidad catiónica contiene ácidos, cuyo tipo y cantidad depende de los aniones presentes  $HCl$ ,  $H_2SO_4$ ,  $HNO_3$ , son formados por el hidrógeno intercambiado y por los aniones  $Cl^-$ ,  $SO_4^{=}$  y  $NO_3^-$  presentes en el agua. Los ácidos débiles (ligeramente ionizados) se forman a partir de la alcalinidad y la sílice del agua,  $HCO_3^-$ ,  $CO_3^{=}$ , están

bajo la forma de ácido carbónico  $H_2CO_3$  el cuál se descompone para dar  $H_2SiO_2$ .

**Intercambio aniónico:** Los intercambiadores aniónicos en estado alcalino remueven los aniones presentes en la forma de los ácidos respectivos. El intercambiador usado es débilmente básico ya que remueve únicamente los ácidos fuertes. que absorben la molécula completa ( Por ej. HCl).

En el suavizador de agua la resina es de tipo lecho mixto, la cual elimina la dureza intercambiando iones calcio y magnesio por iones sodio. El suavizador opera como sigue: El agua dura conteniendo iones calcio y magnesio entra a la columna de intercambio iónico, en la cual se efectúa el intercambio, algunos de los iones calcio y magnesio son absorbidos por las resinas las cuales liberan dos iones sodio por cada ion calcio y magnesio.

Para el proceso de destilación el suavizador es alimentado con agua de la cisterna, la cual es filtrada a traves de un filtro de 10 m antes de entrar al suavizador, posteriormente pasa a traves de este, en el cual se efectua el intercambio de iones con la resina de lecho mixto, el agua obtenida de este proceso ingresa al evaporador del sistema de destilación, de este pasa por un sistema de condensación y finalmente a un enfriador

El sistema de almacenamiento/distribución está dividido en dos: Para agua destilada (Agua para Inyectables) y para agua desmineralizada (Agua Purificada); el sistema de distribución de

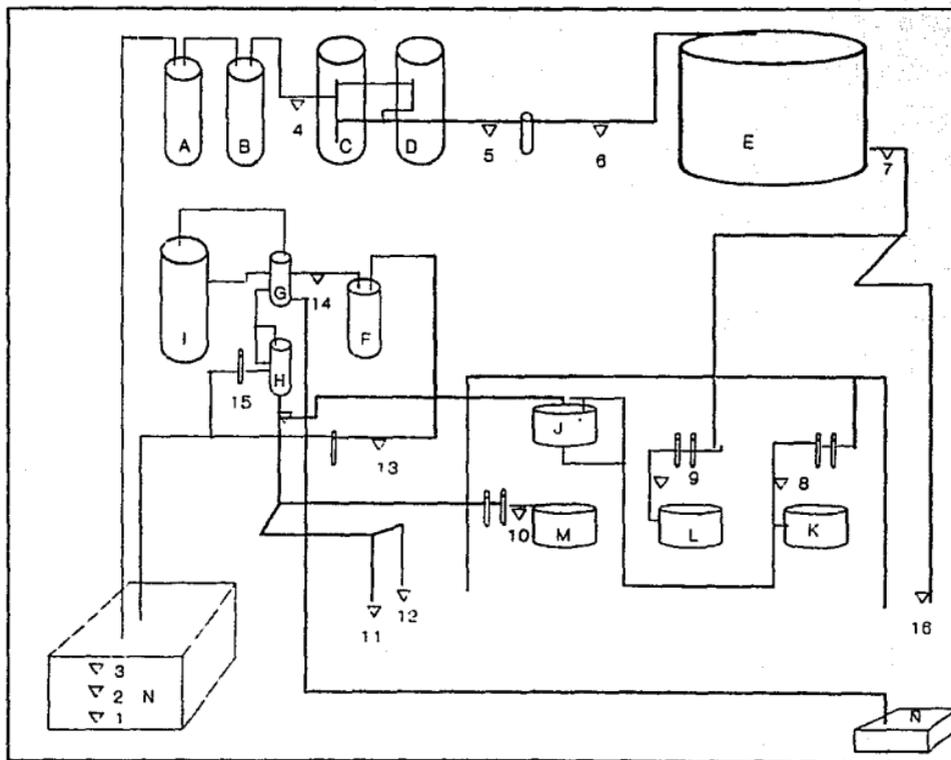
agua destilada tiene todo la línea de acero inoxidable 316 con acabado y uniones sanitarias, la cual llega al área de preparado de inyectables. En el sistema de almacenamiento/distribución de agua desmineralizada primero llega al tanque de almacenamiento el cual es de Cloruro de polivinilo (PVC) industrial de ahí sale una línea de distribución la cual se divide en dos , una hacia el área de preparado de jarabes y otra hacia el área de inyectables a la zona de lavado de ampollitas, frascos y tapones, pasando previamente por dos filtros antes de llegar a cada lavadora; el agua baja por medio de una bomba y la tubería es de PVC industrial.

En el sistema de destilación, el destilador cuenta con una serie de válvulas de paso; pero también cuenta con tres válvulas electromagnéticas, la primera se localiza en la entrada de vapor, la segunda está situada en el paso de inyección de agua suavizada y la ultima la localizamos a la salida de agua destilada para pasar a la línea de distribución; cuenta también con dos manómetros que regulan la presión, el primero se encuentra en la entrada de vapor al evaporador y el segundo se localiza en la entrada de agua hacia el suavizador; aunque también existen dos manómetros integrados a los aparatos uno de los cuales esta en el suavizador y el otro en el evaporador que regula la presión de destilación, también posee un flotador que regula el nivel de agua del evaporador; así como dos filtros, uno antes de entrar el agua que proviene de la cisterna hacia el suavizador y el otro a la entrada del precalentador/condensador. (Ver esquema II)

En el sistema de demineralización del agua existen una serie de válvulas de paso, las cuales sirven para retrolavar el sistema, regenerar el sistema y poner en funcionamiento el sistema.

El sistema general de tratamiento de agua cuenta con 16 zonas de muestreo; localizadas tanto en el sistema de producción de agua desmineralizada como en el agua destilada, incluyendo puntos en la red de distribución. (Ver esquema I y Tabla I).

El sistema de tratamiento de agua consta de dos cisternas, una de las cuales es utilizada para alimentar al sistema de desmineralización y al sistema de destilación y otra para recircular el agua que sirve para enfriamiento y condensación.



**ESQUEMA I: Sistema General de Tratamiento de Agua.**

## NOMENCLATURA DEL ESQUEMA I

- A. Filtro de arena
- B. Filtro de carbón
- C. Resina catiónica
- D. Resina aniónica
- E. Tanque de almacenamiento de 5,000 L
- F. Suavizador
- G. Precalentador/condensador
- H. Refrigerante final
- I. Evaporador
- J. Tanque de almacenamiento de 150 L
- K. Lavadora de frasco
- L. Lavadora de ampolleta
- M. Lavadora de tapón
- N. Cisterna de 36,000 L
- Ñ. Cisterna de 5,000 L
- ∇. Zonas de muestreo

## 3. CALIFICACION DEL EQUIPO

CALIFICACION DEL  
DESTILADOR

## 1. DESCRIPCION DEL EQUIPO: DESTILADOR

- 1.1. Tipo: No disponible
- 1.2. Departamento: Producción de Inyectables
- 1.3. Localización: Area de tratamiento de agua
- 1.4. Fabricante: S.P.A. OLSA
- 1.5. Número de modelo: U.V. 60
- 1.6. Número de serie: 70069/1
- 1.7. Otros: Sistema de lecho mixto
  - Flujo normal: 12 LPM (3.17 GPM)
  - Volumen de agua a tratar: 1,600 gals  
(6,000 L)
  - Horas entre regeneración  
a flujo promedio: 10 h continuas
  - Intercambiador de iones catiónico  
Tipo resina: Amberlite IR-120 o similar  
Tipo de regenerante: HCl al 4 %
  - Intercambiador de iones aniónico  
Tipo resina: Amberlite IRA-402 o similar  
Tipo de regenerante: NaOH al 4 %  
Tipo de control: Semiautomático

2. CONDICIONES DE OPERACION

- 2.1. Capacidad (flujo promedio): 60 L/h
- 2.2. Función: Producir agua de calidad inyectable
- 2.3. Volumen de agua a tratar: 300 L/día

3. SISTEMA DE TUBERIA

- 3.1. Material de tubería: Acero inoxidable 316  
acabado y uniones sanitarias.
- 3.2. Presencia de zonas muertas: No

4. SISTEMA DE FILTROS

- 4.1. Tipo: Cartucho
- 4.2. Fabricante: Millipore o similar
- 4.3. Modelo: Catálogo No. CN25F1001 o similar
- 4.4. Frecuencia de cambio: Cada 15 días
- 4.5. Función: Eliminación de partículas y microorganismos  
mayores a una micra nominalmente.

5. SISTEMA DE CALENTAMIENTO

- 5.1. Tipo de vapor: Vapor limpio
- 5.2. Fuente de origen: Generador de vapor
- 5.3. Presión: 2 Kg/cm

**6. TABLERO DE CONTROL**

6.1. Modelo: No disponible

6.2. Número de serie: No disponible

6.3. Función: Controlar la operación del destilador

**7. INSTRUMENTOS CON LOS QUE CUENTA EL EQUIPO**

7.1. Termómetro

7.2. Manómetro

7.3. Conductímetro

**8. EQUIPO ADICIONAL**

8.1. Una bomba de agua. Modelo C15 ALI

**9. SANITIZACION: Red de distribución**

9.1. Tipo de sanitizante: Vapor limpio del evaporador

9.2. Frecuencia: Diaria

**10. REGENERACION: Lecho mixto**

10.1. Tipo de regenerante: Acido clorhídrico y  
Hidróxido de sodio

10.2. Frecuencia: Cada 15 días

11. RED DE DISTRIBUCION

- 11.1 Material de construcción: Acero inoxidable 316,  
acabado y uniones sanitarias
- 11.2. Presencia de zonas muertas: No
- 11.3. Puntos de muestreo: 2
- 11.4. Almacenamiento: Tanque de acero inoxidable con chaqueta  
de calentamiento.  
Capacidad: 150 L

12. SUMINISTRO DE AGUA

- 12.1. Calidad de agua: Municipal
- 12.2. Como se suministra: Por medio de una bomba  
(Modelo C15 ALI)
- 12.3. Fuente de suministro: Cisterna 3
- 12.4. Capacidad: 36,000 L
- 12.5. Limpieza y sanitización: Cada mes
- 12.6. Tipo de sanitizante: Dióxido de cloro

FECHA DE REALIZACION; 8 DE ENERO DE 1990

REALIZO: GERADO CEDILLO GUTIERREZ

RESULTADO DE LA EVALUACION: (X) SATISFACTORIO

( ) NO SATISFACTORIO

COMENTARIOS Y OBSERVACIONES:

---

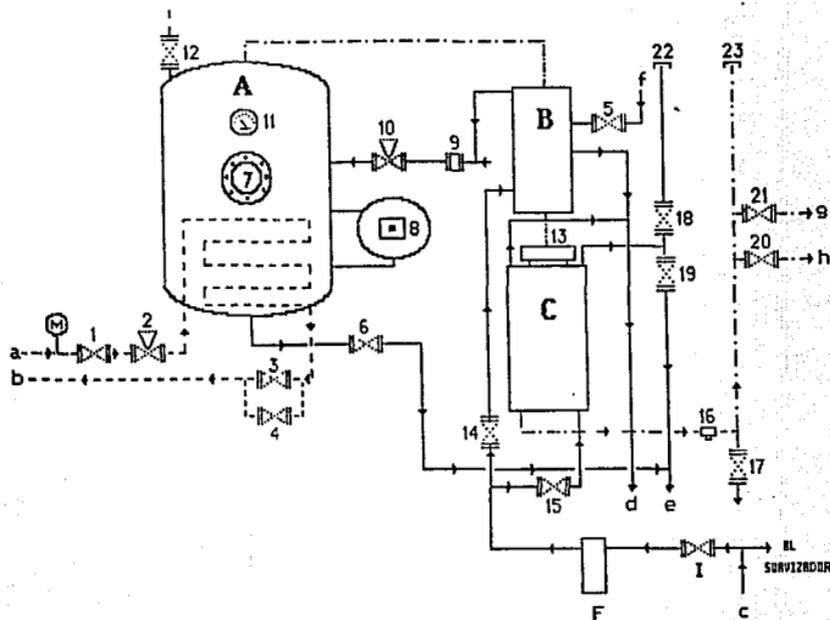
---

---

---

Vo.Bo. INYECTABLES

# DIAGRAMA DEL DESTILADOR OLSA



ESQUEMA II

El esquema muestra las partes importantes del DESTILADOR OLSA

## NOMENCLATURA DEL ESQUEMA II

1. Válvula de suministro de agua
2. Válvula electromagnética
3. Válvula de membrana para descarga y condensados
4. Válvula de paso para descarga de condensados
5. Válvula de paso para suministro de agua desionizada
6. Válvula de paso para descarga del evaporador
7. Ventanilla de vidrio
8. Flotador
9. Válvula ritegno
10. Válvula electromagnética para inyección de agua desionizada
11. Manómetro y control de presión y calentamiento
12. Válvula de seguridad
13. Termómetro
14. Válvula de paso para agua de enfriamiento al condensador
15. Válvula de paso para agua de enfriamiento al refrigerante final
16. Medidor de conductividad
17. Válvula de descarga del tanque del enfriador
18. Válvula de paso para control de condensado
19. Válvula de paso para descarga o purga
20. Válvula de paso para salida de agua destilada
21. Válvula de paso para toma de muestras
22. Respiración
23. Respiración

- A. EVAPORADOR
- B. PRECALENTADOR/CONDENSADOR
- C. REFRIGERANTE FINAL

- a. ENTRADA DE VAPOR
- b. SALIDA DE CONDENSADO
- c. ENTRADA DE AGUA DE ENFRIAMIENTO
- d. SALIDA DE AGUA DE ENFRIAMIENTO
- e. PURGA O DESCARGA
- f. ALIMENTACION DE AGUA DESIONIZADA
- g. SALIDA DE AGUA DESTILADA PARA MUESTRA
- h. SALIDA DE AGUA

 VALVULA DE PASO

 VALVULA ELECTROMAGNETICA

M MANOMETRO

F FLTRO

CALIFICACION DEL  
TREN DESMINERALIZADOR

1. DESCRIPCION DEL EQUIPO: TREN DESMINERALIZADOR

1.1. Tipo: Dos columnas

1.2. Departamento: Producción de Inyectables

1.3. Localización: Area de tratamiento de agua

1.4. Fabricante: CULLIGAN

1.5. Número de modelo: SB. 1272

1.6. Número de serie: No disponible

1.7. Otros: Columna catiónica

- Flujo promedio: 22 LPM (6 GPM)

- Volumen de agua a tratar: 15, 325 gals  
(58,000 L)

- Horas entre regeneración

a flujo promedio: 41.9 h continuas

- Tipo de resina: Fuertemente ácida, tipo gel

Marca: Amberlite IR-120 o similar

Tipo de regenerante: HCl al 30 %

Columna aniónica

- Flujo promedio: 22 LPM (6 GPM)

- Volumen de agua a tratar: 15, 092 gals  
(57,123 L)

- Horas entre regeneración

a flujo promedio: 41.9 h continuas

- Tipo de resina: Débilmente básica, tipo

macri-reticular

Marca: Amberlite IRA-93 o similar

Tipo de regenerante: NaOH al 50 %

## 2. CONDICIONES DE OPERACION

- 2.1. Capacidad (flujo promedio): 22 LPM (6 GPM)
- 2.2. Función: Producir agua purificada
- 2.3. Volumen de agua a tratar: 57,000 L máximo

## 3. SISTEMA DE TUBERIA

- 3.1. Material de tubería: PVC Industrial
- 3.2. Presencia de zonas muertas: No

## 4. SISTEMA DE FILTROS

### A)

- 4.1. Tipo: Filtro de arena
- 4.2. Fabricante: CULLIGAN
- 4.3. Modelo: 3852-70 CUL-BROOK 9
- 4.4. Frecuencia de cambio: Cada 6 meses
- 4.5. Función: Es usado como un sistema de pretratamiento el cual tiene la función de remover materiales coloidales y partículas extrañas.

### B)

- 4.1. Tipo: Filtro de carbón
- 4.2. Fabricante: CULLIGAN
- 4.3. Modelo: 3849-60 CUL-BROOK 9
- 4.4. Frecuencia de cambio: Cada 6 meses

4.5. Función: Es usado como un sistema de pretratamiento el cual tiene la función de retener trazas de cloro que dañan a las resinas.

5. SISTEMA DE CALENTAMIENTO: No tiene

5.1 Tipo de vapor: No tiene

5.2. Fuente de origen: No tiene

5.3. Presión: No tiene

6. TABLERO DE CONTROL: No tiene

6.1. Modelo: No tiene

6.2. Número de serie: No tiene

6.3. Función: No tiene

7. INSTRUMENTOS CON LOS QUE CUENTA EL EQUIPO

7.1. Rotámetro

7.2. Medidor de agua

8. EQUIPO ADICIONAL

8.1. Una bomba de agua. Modelo C15 ALI

9. SANITIZACION:

9.1. Tipo de sanitizante: Solución de alcohol isopropílico  
en agua 1:1

9.2. Frecuencia: Cada 15 días

## 10. REGENERACION:

- 10.1. Tipo de regenerante: Acido clorhídrico para columna catiónica  
Hidróxido de sodio para columna aniónica
- 10.2. Frecuencia: Cada 57,000 L ( Aprox. cada 15 días)

## 11. RED DE DISTRIBUCION

- 11.1 Material de construcción: PVC Industrial
- 11.2. Presencia de zonas muertas: No
- 11.3. Puntos de muestreo: 5
- 11.4. Almacenamiento: Tanque de PVC  
Capacidad: 5,000 L

## 12. SUMINISTRO DE AGUA

- 12.1. Calidad de agua: Municipal
- 12.2. Como se suministra: Por medio de una bomba  
(Modelo C15 ALI)
- 12.3. Fuente de suministro: Cisterna 3
- 12.4. Capacidad: 36,000 L
- 12.5. Limpieza y sanitización: Cada mes
- 12.6. Tipo de sanitizante: Dióxido de cloro

FECHA DE REALIZACION; 8 DE ENERO DE 1990

REALIZO: GERARDO CEDILLO GUTIERREZ

RESULTADO DE LA EVALUACION: (X) SATISFACTORIO

( ) NO SATISFACTORIO

COMENTARIOS Y OBSERVACIONES:

---

---

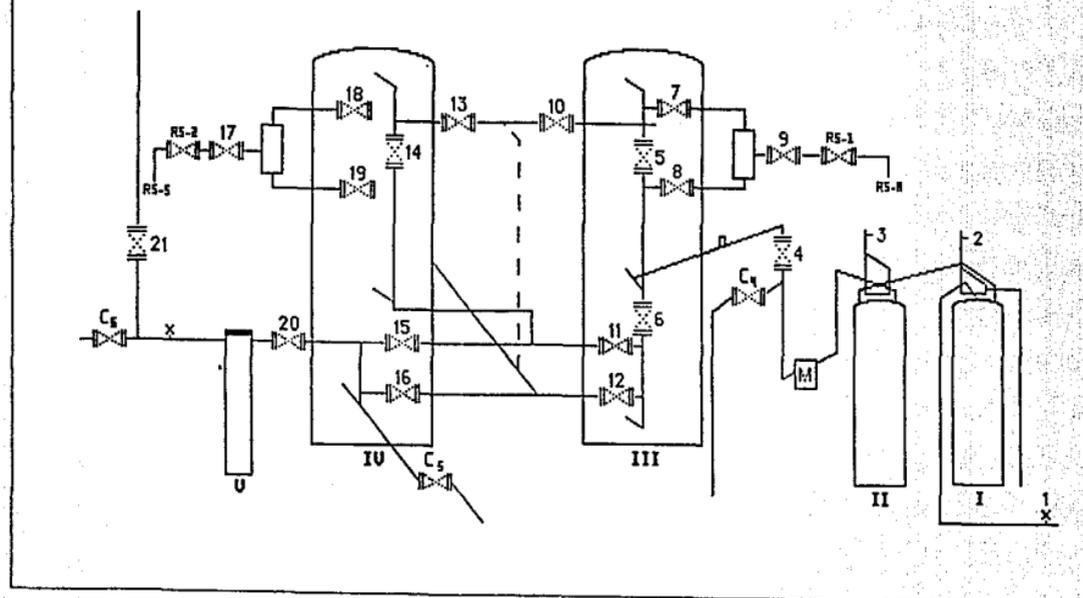
---

---

---

Vo.Bo. INYECTABLES

## DIAGRAMA DEL DESMINERALIZADOR CULLIGAN.



ESQUEMA III

El esquema muestra las partes importantes del DESMINERALIZADOR CULLIGAN

## NOMENCLATURA DEL ESQUEMA III

1. Válvula general de paso de agua
2. Válvula de enjuague y retrolavado
3. Válvula de enjuague y retrolavado

- I. Filtro de arena
- II. Filtro de carbón
- III. Resina catiónica
- IV. Resina aniónica
- V. Filtro de 2.5 u

M Medidor de agua

 Válvula de paso

C Válvula de toma de muestra de agua

n= 4, 5, 6.

## CALIFICACION DE BOMBA DE AGUA

1. DESCRIPCION DEL EQUIPO: BOMBA DE AGUA
  - 1.1. Tipo: Hidroneumática
  - 1.2. Departamento: Producción de Inyectables
  - 1.3. Fabricante: Jacuzzi Universal S.A.
  - 1.4. Función: Suministrar agua la equipo de desmineralización y destilación.
  - 1.5. Número de modelo: C15 ALI
  - 1.6. Número de serie: M3H345
  
2. CARACTERISTICAS ELECTRICAS: Del motor
  - 2.1. Potencia: 1 1/2 HP
  - 2.2. Voltaje: 220/240 V
  - 2.3. Corriente: 5.4/2.7 A
  
3. TIPO DE MOTOR: Tres fases
  - 3.1. Número de serie: 9504051
  - 3.2. Número de modelo: IM-1588
  - 3.3. R.P.M.: 2905

FECHA DE REALIZACION: 8 DE ENERO DE 1990

REALIZO: GERARDO CEDILLO GUTIERREZ

RESULTADO DE LA EVALUACION: (X) SATISFACTORIO

( ) NO SATISFACTORIO

COMENTARIOS Y OBSERVACIONES:

---

---

---

---

## CALIFICACION DE BOMBA DE AGUA

## 1. DESCRIPCION DEL EQUIPO: BOMBA DE AGUA

1.1. Tipo: Hidroneumática

1.2. Departamento: Producción de Inyectables

1.3. Fabricante: STA-RITE Industries Inc.

1.4. Función: Suministrar agua a las lavadoras de frascos,  
ampolletas y tapón.

1.5. Número de modelo: PL D42CAI

1.6. Número de serie: 1082 H

## 2. CARACTERISTICAS ELECTRICAS: Del motor

2.1. Potencia: 3/4 HP

2.2. Voltaje: 115/320 V

2.3. Corriente: 12.4/6.2 A

## 3. TIPO DE MOTOR: C

3.1. Número de serie: 6C82

3.2. Número de modelo: C48J2EC11

3.3. R.P.M.: 3450

FECHA DE REALIZACION: 8 DE ENERO DE 1990

REALIZO: GERARDO CEDILLO GUTIERREZ

RESULTADO DE LA EVALUACION: (X) SATISFACTORIO

( ) NO SATISFACTORIO

COMENTARIOS Y OBSERVACIONES:

---

---

---

---

## CALIFICACION DE POTENCIOMETRO

## 1. DESCRIPCION DEL EQUIPO: POTENCIOMETRO

- 1.1. Tipo: 1.632,00
- 1.2. Departamento: Producción de Inyectables
- 1.3. Fabricante: Metromn Herisau Switzerland
- 1.4. Función: Medir pH
- 1.5. Número de modelo: 632 pH-meter
- 1.6. Frecuencia de calibración: Cada 6 meses
- 1.7. Número de serie: 038/07502

## 2. CARACTERÍSTICAS ELECTRICAS: Del motor

- 2.1. Potencia: 50-60 HZ
- 2.2. Voltaje: 117 V
- 2.3. Corriente: 5 A

FECHA DE REALIZACION: 8 DE ENERO DE 1990

REALIZO: GERARDO CEDILLO GUTIERREZ

RESULTADO DE LA EVALUACION: (X) SATISFACTORIO

( ) NO SATISFACTORIO

COMENTARIOS Y OBSERVACIONES:

---

---

---

---

#### 4. RESULTADOS

En las páginas anteriores se mostrarón los estudios de prevalidación del sistema como son los protocolos de validación la definición del sistema, la calificación de equipo e instrumentos.

Con lo que respecta a los reportes de calibración de los instrumentos de medición utilizados durante la realización del proyecto, no se muestran en este reporte por razones confidenciales del laboratorio, sin embargo él mismo cuenta con los certificados correspondientes, esto es aplicable también para los procedimientos empleados en este proyecto, los cuales fueron utilizados en la calificaciónmn operacional.

En las páginas siguientes se encuentran los resultados de la validación del sistema. En los que primeramente observamos la tabla I en la cual podemos ver las diferentes zonas de muestreo, su localización y la calidad de agua que existe en cada una de ellas.

En la tabla II se observa el programa de muestreo de cada una de las zonas que fueron monitoreadas, la frecuencia del muestreo y el análisis realizado, es importante saber que esto es únicamente para los fines de la validación del sistema ya que para los análisis rutinarios el muestreo se realizó diariamente.

Dicho programa de muestreo esta relacionado con tres ciclos de regeneración y tres ciclos de sanitización; por lo cual cada zona de muestreo tuvo tres resultados que fueron indicativos del comportamiento del sistema a través de dichos períodos. Los calendarios de realización se pueden ver en el anexo 1

Para la obtención de los resultados se tomaron tres muestras las cuales fueron consecutivas de acuerdo al programa establecido y esto nos sirvió para demostrar si el sistema fué o no efectivo, confiable y reproducible.

De la tabla III a la Tabla XVII se presentan los resultados obtenidos durante el período de validación, y que comprenden tres ciclos de regeneración y tres ciclos de sanitización de las resinas. Cabe mencionar todos los controles especificados por la Farmacopea Nacional los cuales se muestran en los anexos II y III.

Los resultados del agua purificada fueron obtenidos con los lotes 006-1DM al 011-5DM. Los de agua inyectable de los lotes 006-1DS al 011-5DS

La nomenclatura de los lotes es la siguiente:

El 006 es el número de lote por semana

El 1 es el día el cual corresponde al día lunes y el 5 al día viernes

DM corresponde al agua desmineralizada

DS corresponde al agua destilada

## ZONAS DE MUESTREO

ZONA	EQUIPO	LOCALIZACION	TIPO DE AGUA
1	-----	FONDO DE LA CISTERNA	MUNICIPAL
2	-----	CENTRO DE LA CISTERNA	MUNICIPAL
3	-----	SUPERFICIE DE LA CISTERNA	MUNICIPAL
4	DESMINERALIZADOR	A LA SALIDA DEL FILTRO DE CARBON	MUNICIPAL S/CI
5	DESMINERALIZADOR	A LA SALIDA DE LA RESINA ANIONICA	PURIFICADA
6	DESMINERALIZADOR	A LA SALIDA DEL FILTRO DE 10 $\mu$	PURIFICADA
7	LINEA DE ALMACENAMIENTO / DISTRIBUCION	A LA SALIDA DEL TANQUE DE ALMACENAMIENTO	PURIFICADA
8	LINEA DE ALMACENAMIENTO / DISTRIBUCION	ANTES DE LA LAVADORA DE FRASCOS Y VIALES	PURIFICADA
9	LINEA DE ALMACENAMIENTO / DISTRIBUCION	ANTES DE LA LAVADORA DE AMPOLLETAS	PURIFICADA
10	LINEA DE ALMACENAMIENTO / DISTRIBUCION	ANTES DE LA LAVADORA DE TABLON	PURIFICADA
11	LINEA DE ALMACENAMIENTO / DISTRIBUCION	AREA DE PREPARADO DE INYECTABLES	INYECTABLE
12	LINEA DE ALMACENAMIENTO / DISTRIBUCION	AREA DE PREPARADO DE INYECTABLES	INYECTABLE
13	DESTILADOR	ANTES DE LECHO MIXTO	MUNICIPAL
14	DESTILADOR	A LA SALIDA DEL LECHO MIXTO	PURIFICADA
15	DESTILADOR	A LA SALIDA DEL DESTILADOR	INYECTABLE
16	LINEA DE ALMACENAMIENTO / DISTRIBUCION	AREA DE PREPARADO DE LIQUIDOS (JARABES)	PURIFICADA

TABLA 1

Esta tabla señala la localización de las zonas de muestreo, así como la calidad de agua de las mismas

## PROGRAMA DE MUESTREO

ANALISIS		
FISICO QUIMICO		MICROBIOLOGICO
ZONA	FRECUENCIA	FRECUENCIA
1	Semanal	Quincenal
2	Semanal	Quincenal
3	Semanal	Quincenal
4	Semanal	Martes y Jueves
5	Diario	Martes y Jueves
6	-----	-----
7	Semanal	Diario
8	Diario	Martes y Jueves
9	Diario	Martes y Jueves
10	Diario	Martes y Jueves
11	Diario	Diario
12	Diario	Diario
13	Semanal	Quincenal
14	Diario	-----
15	Diario	Diario
16	Diario	Martes y Jueves

TABLA II

Esta tabla nos señala la frecuencia con la cual fueron muestreadas y analizadas cada una de las zonas de muestreo.

## RESULTADOS DE AGUA MUNICIPAL

DESCRIPCION	DIA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aspecto	C									C
pH	7.62									7.83
Pureza bacteriológica								0		

63

Pureza bacteriológica = UFC / 100ml

Zona : 1

C = Correcto

I = Incorrecto

TABLA III

Resultados de la zona 1 de muestreo.

## RESULTADOS DE AGUA MUNICIPAL

DESCRIPCION	DIA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aspecto	C									C
pH	7.62									7.83
Pureza bacteriológica								0		

64

Pureza bacteriológica = UFC / 100ml  
Zona : 2

C = Correcto  
I = Incorrecto

TABLA IV

Resultados de la zona 2 de muestreo

## RESULTADOS DE AGUA MUNICIPAL

DESCRIPCION	DIA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aspecto	C									C
pH	7.62									7.83
Pureza bacteriológica								0		

65

Pureza bacteriológica = UFC / 100ml

Zona : 3

C = Correcto

I = Incorrecto

TABLA V

Resultados de la zona 3 de muestreo.

## RESULTADOS DE AGUA MUNICIPAL

DESCRIPCION	DIA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aspecto	C									C
pH	7.29									7.36
Pureza bacteriológica		136		600			33		148	

99

Pureza bacteriológica = UFC / 100ml  
Zona : 4

C = Correcto  
I = Incorrecto

TABLA VI

Resultados de la zona 4 de muestreo.

## RESULTADOS DE AGUA MUNICIPAL

DESCRIPCION	DIA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aspecto	C									C
pH	7.62									7.83
Pureza bacteriológica								0		

67

Pureza bacteriológica = UFC / 100ml  
 Zona : 13

C = Correcto  
 I = Incorrecto

TABLA VII

Resultados de la zona 13 de muestreo.

## RESULTADOS DE AGUA PURIFICADA

DESCRIPCION	DIA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aspecto	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
pH	6.59	5.04	5.57	5.08	5.37	5.28	5.38	5.41	5.56	5.45
Cloruros	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sulfatos	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Amonio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Calcio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Bióxido de carbono	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Metales pesados	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sustancias oxidables	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sólidos totales	0.0001	0.0001	0.0001	0.0004	0.0003	0.0002	0.0005	0.0001	0.0001	0.0001
Pureza bacteriológica		595		3000			140		2500	

Pureza bacteriológica = UFC / 100 ml

Zona : 5

C = CORRECTO  
I = INCORRECTO

TABLA VIII

Resultados de la zona 5 de muestreo

## RESULTADOS DE AGUA PURIFICADA

DESCRIPCION	DIA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aspecto			C				C			
pH			5.57				5.45			
Cloruros			C				C			
Sulfatos			C				C			
Amonio			C				C			
Calcio			C				C			
Bióxido de carbono			C				C			
Metales pesados			C				C			
Sustancias oxidables			C				C			
Sólidos totales			0.0001				0.0001			
Pureza bacteriológica	1925	2005	17650	20000	24000	700	2100	3000	16150	30000

Pureza bacteriológica = UFC / 100 ml

Zona : 7

C = CORRECTO  
I = INCORRECTO

TABLA IX

Resultados de la zona 7 de muestreo

## RESULTADOS DE AGUA PURIFICADA

DESCRIPCION	DIA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aspecto	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
pH	6.05	5.04	5.57	5.66	5.6	5.41	5.44	5.35	5.51	5.58
Cloruros	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sulfatos	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Amonio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Calcio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Bióxido de carbono	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Metales pesados	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sustancias oxidables	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sólidos totales	0.0001	0.004	0.0001	0.006	0.0001	0.0001	0.0001	0.0003	0.0004	0.0004
Pureza bacteriológica		90		1490			70		500	

Pureza bacteriológica = UFC / 100 ml

Zona : 8

C = CORRECTO

I = INCORRECTO

TABLA X

Resultados de la zona 8 de muestreo

## RESULTADOS DE AGUA PURIFICADA

DESCRIPCION	DIA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aspecto	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
pH	6.05	5.04	5.57	5.66	5.6	5.41	5.44	5.35	5.51	5.58
Cloruros	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sulfatos	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Amonio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Calcio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Bióxido de carbono	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Metales pesados	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sustancias oxidables	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sólidos totales	0.0001	0.0001	0.0001	0.0004	0.0001	0.0001	0.0002	0.0002	0.0004	0.0004
Pureza bacteriológica		2900		6000			700		2500	

Pureza bacteriológica = UFC / 100 ml

Zona : 9

C = CORRECTO  
I = INCORRECTO

TABLA XI

Resultados de la zona 9 de muestreo

## RESULTADOS DE AGUA PURIFICADA

DESCRIPCION	DIA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aspecto	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
pH	6.05	5.04	5.57	5.66	5.6	5.41	5.44	5.35	5.51	5.58
Cloruros	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sulfatos	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Amonio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Calcio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Bióxido de carbono	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Metales pesados	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sustancias oxidables	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sólidos totales	0.0001	0.0001	0.0001	0.0003	0.0004	0.0002	0.0001	0.0001	0.0002	0.0001
Pureza bacteriológica		1500		7500			750		3000	

Pureza bacteriológica = UFC / 100 ml

Zona :10

C = CORRECTO  
I = INCORRECTO

TABLA XII

Resultados de la zona 10 de muestreo

72

## RESULTADOS DE AGUA PURIFICADA

DESCRIPCION	DIA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aspecto	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
pH	11.02	11.04	11.06	10.94	11.08	11.02	11.03	11.03	11.17	11.08
Cloruros	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sulfatos	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Amonio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Calcio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Bióxido de carbono	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Metales pesados	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sustancias oxidables	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sólidos totales	0.0001	0.0003	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0006	0.0005
Pureza bacteriológica		150		750			75		300	

Pureza bacteriológica = UFC / 100 ml

Zona : 14

C = CORRECTO  
I = INCORRECTO

TABLA XIII

Resultados de la zona 14 de muestreo

## RESULTADOS DE AGUA PURIFICADA

DESCRIPCION	DIA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aspecto	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
pH	6.59	6.58	6.50	6.19	6.10	5.10	5.00	5.14	5.11	5.10
Cloruros	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sulfatos	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Amonio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Calcio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Bióxido de carbono	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Metales pesados	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sustancias oxidables	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sólidos totales	0.0001	0.0002	0.0001	0.0001	0.0006	0.0001	0.0003	0.0002	0.0001	0.0001
Pureza bacteriológica		400		6300			500		5300	

Pureza bacteriológica = UFC / 100 ml

Zona : 16

C = CORRECTO  
I = INCORRECTO

TABLA XIV

Resultados de la zona 16 de muestreo

## RESULTADOS DE AGUA INYECTABLE

DESCRIPCION	DIA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aspecto	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
pH	6.60	6.50	6.41	6.08	6.13	6.25	6.30	6.48	6.44	6.36
Cloruros	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sulfatos	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Amonio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Calcio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Bióxido de carbono	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Metales pesados	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sustancias oxidables	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sólidos totales	0	0	0.0001	0	0	0	0	0	0.0001	0
Pureza bacteriológica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pirógenos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

75

Pureza bacteriológica = UFC / 100 ml

Zona : 11

C = CORRECTO  
I = INCORRECTO

TABLA XV  
Resultados de la zona 11 de muestreo

## RESULTADOS DE AGUA INYECTABLE

DESCRIPCION	DIA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aspecto	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
pH	6.60	6.50	6.41	6.08	6.13	6.25	6.30	6.48	6.44	6.36
Cloruros	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sulfatos	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Amonio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Calcio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Bióxido de carbono	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Metales pesados	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sustancias oxidables	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sólidos totales	0.0001	0.0001	0.0001	0	0	0	0	0	0	0
Pureza bacteriológica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pirógenos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

76

Pureza bacteriológica = UFC / 100ml

Zona : 12

C = CORRECTO

I = INCORRECTO

TABLA XVI

Resultados de la zona 12 de muestreo

## RESULTADOS DE AGUA INYECTABLE

DESCRIPCION	DIA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aspecto	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
pH	6.27	6.38	6.50	6.44	6.77	6.42	6.77	6.42	6.47	6.61
Cloruros	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sulfatos	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Amonio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Calcio	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Bióxido de carbono	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Metales pesados	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sustancias oxidables	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Sólidos totales	0	0	0.0001	0	0	0	0	0	0	0.0001
Pureza bacteriológica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pirógenos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Pureza bacteriológica = UFC / 100ml

Zona : 15

C = CORRECTO  
I = INCORRECTO

TABLA XVII  
Resultados de la zona 15 de muestreo.

## 5. CONDICIONES DE REVALIDACION

El sistema de tratamiento de agua deberá ser revalidado cuando ocurra cualquiera de los siguientes casos:

1) El período de validación se haya vencido. Esto sucede cuando ha transcurrido un año, después del último reporte de validación.

2) Cuando exista un cambio significativo en alguna parte del sistema el cual afecte la validación; entre ellos podemos tener:

- a) Cambio del filtro de carbón
- b) Cambio del filtro de arena
- c) Cambio de la resina catiónica
- d) Cambio de la resina aniónica
- e) Cambio de resinas de lecho mixto
- f) Cambio en el sistema de almacenamiento

En el primer caso las condiciones bajo las cuales se deberá realizar la revalidación serán las siguientes:

- Deberá verificarse que la definición del sistema no haya sufrido ninguna modificación si esto ocurriera se describirá la razón.

- Deberá verificarse la calificación del sistema.

- Calibrar todos los instrumentos de medición. Que se utilicen durante la revalidación.

- El ensayo físico-químico, microbiológico y biológico determinará la revalidación del sistema; los cuales requerirán únicamente una semana de análisis diario de cada una de las zonas de muestreo. Los resultados deberán cumplir con los señalados en la Farmacopea Nacional y por la USP.

En el segundo caso son dos las razones por las que puede ocurrir:

I) Que el cambio coincida con la terminación del período de validación.

Además de lo necesario para revalidación del sistema cuando su período de validación haya terminado será necesario hacer el ensayo microbiológico durante 21 días los cuales cubrirán un ciclo de regeneración y un ciclo de sanitización.

II) Que el cambio no coincida con la terminación de la validación.

Aquí es importante revisar la calificación del sistema y anotar las modificaciones que sean necesarias.

Se hará un ensayo microbiológico durante 21 días, el cual cubrirá un ciclo de regeneración y un ciclo de sanitización.

En cualquiera de los dos casos de revalidación, los resultados obtenidos deberán de ser reproducibles y confiables. Estos resultados se compararán con los obtenidos durante la validación del sistema, lo cual nos dará una idea de como se comportará el sistema en lo sucesivo.

## 6. CONDICIONES DE OPERACION

Durante la validación el equipo operó bajo las condiciones siguientes:

### 1. TREN DESMINERALIZADOR

- Presión de entrada de agua: 2 Kg/cm<sup>2</sup>
- Retrolavado del filtro de arena: 15 min. cada vez que el sistema inicie su operación
- Retrolavado de la columna catiónica: 20 min. cada vez que el sistema inicie su operación
- Retrolavado de la columna aniónica: 20 min. cada vez que el sistema inicie su operación
- Regeneración del sistema: Cada 15 días según calendario.

a) Columna catiónica: Regenerante ácido clorhídrico

Cantidad: 42 L al 30 %

Tiempo de succión: 20 min.

Enjuague lento: 20 min.

Enjuague rápido: 40 min.

b) Columna aniónica: Regenerante hidróxido de sodio

Cantidad: 12 Kg de sol. al 50 %

Tiempo de succión: 30 min.

Enjuague lento: 20 min.

Enjuague rápido: 40 min.

- Sanitización del sistema.: Cada 15 días según calendario

Sanitizante: Alcohol isopropílico

Cantidad: 75 L al 50%

Tiempo de exposición 24 h.

Enjuague lento: 2 h.

Enjuague rápido: 1 h.

- Sanitización del tanque de almacenamiento y red de distribución: cada mes según calendario.

Sanitizante: Dióxido de cloro

Cantidad: 10 L

Tiempo de exposición: 30 min.

## 2. DESTILADOR

- Presión de entrada de agua:  $2 \text{ kg/cm}^2$
- Presión de entrada de vapor:  $2 \text{ Kg/cm}^2$ 
  - Presión de salida de agua del lecho mixto:  $2.03 \text{ kg/cm}^2$
  - Conductividad del lecho mixto:  $2.03 \text{ kg/cm}^2$
- Temperatura de destilación:  $98^\circ\text{C}$ 
  - Presión de destilación:  $0.5 \text{ kg/cm}^2$
  - Conductividad del destilador nivel inferior: 3 ms
  - Conductividad del destilador nivel superior: 5 ms
- Sanitización de la red de distribución: Cada inicio de operación.

Sanitizante: Vapor limpio

Tiempo de exposición: 15 min.

- Tratamiento químico del evaporador: Cada 6 meses
- Regeneración del lecho mixto: Cada que se exceda el nivel de alerta de conductividad semiautomático.

Separación de resinas: 10 min.

Succión de ácido: 25 min.

Enjuague de ácido: 30 min.

Succión de sosa: 40 min.

Enjuague de sosa: 45 min.

Mezcla de resinas: 15 min.

Llenado de columna: 5 min.

## VII. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Los resultados mostrados en las tablas del número III al XVII comprenden el promedio de tres ciclos de regeneración y tres ciclos de sanitización; durante los cuales se realizaron los análisis físico-químico, microbiológico y biológico de acuerdo al calendario previamente establecido considerando la importancia y el tipo de agua de cada zona.

La zona 6 no presenta ningún resultado, esto se debe a que en el momento de realizar el programa de muestreo para cada zona se consideró que dicha zona no influye en la red de distribución ya que únicamente es el paso del agua hacia el tanque de almacenamiento; el cual cuenta con una zona de muestreo.

Así mismo se observa que en la zona 14 el pH esta fuera de los límites esto se debe exclusivamente al tipo de resinas que se encuentran en el lecho mixto, pero la función principal de él es la de remover los iones calcio y magnesio lo cual cumple satisfactoriamente.

Por otro lado se observa que los niveles de cloruros, se reducen después de la regeneración y lo mismo sucede con la pureza bacteriológica, aunque aquí por lo que respecta al agua purificada se reduce la cuenta microbiana pero no se elimina totalmente, esto es debido a que la composición química de las resinas constituyen un medio adecuado para el desarrollo de los microorganismos lo cual hace más difícil de controlar el

desarrollo de estos.

Comparando los resultados obtenidos con las especificaciones (ver anexos II y III), nos damos cuenta que los resultados del agua purificada en el aspecto físico-químico son aceptables no así en el microbiológico ya que todas las zonas en el tiempo que comprendió la validación siempre se encontraron fuera de límites.

Con lo que respecta al agua inyectable los resultados físico-químico, microbiológico y biológicos, durante el período de validación se mantuvieron dentro de las especificaciones.

## IX. CONCLUSIONES

Por todo lo anterior podemos decir que el sistema de generación de agua Inyectable, en sus etapas de producción, almacenamiento y distribución quedan validados físicoquímica, microbiológica y biológicamente.

Con lo que respecta al sistema de generación de agua Purificada en sus etapas de producción, almacenamiento y distribución no queda validado, ya que únicamente en su aspecto físicoquímico esta dentro de las especificaciones de Farmacopea Nacional y USP XXIII, más no en su aspecto microbiológico.

Por otro lado se puede hacer una evaluación general de la validación en la que se destaca la importancia de los Protocolos de Validación para la producción de Agua Inyectable y Agua Purificada que fueron la base para la realización de toda la validación. La definición del sistema nos explica claramente cada uno de los componentes del sistema de tratamiento de agua.

La calificación del equipo se adecuó a las condiciones del sistema de tratamiento de agua. En dicha calificación se cubren los aspectos y características más importantes del tren desmineralizador el cual genera Agua Purificada y el destilador el cual produce Agua Inyectable.

La calificación operacional se realizó en base a los procedimientos de operación. Este punto es básico para la realizar validaciones

Finalmente se concluye que el sistema de generación de Agua Inyectable produce agua de calidad específica (físicoquímica, microbiológica y biológicamente). Cuando opera de acuerdo al procedimiento, y su transporte (red de distribución) es confiable, efectivo y no presenta una fuente de contaminación para el agua Inyectable.

Y para el sistema de generación de Agua Purificada se concluye que genera agua de calidad específica (físicoquímica), cuando opera de acuerdo al procedimiento establecido.

X. OBSERVACIONES Y/O  
RECOMENDACIONES

Las siguientes observaciones y recomendaciones no implican el orden de importancia que representa cada una de ellas.

- Es conveniente que el calendario de sanitización del tanque de almacenamiento de agua purificada se programe a tres semanas, con el fin de reducir la cuenta de microorganismos en el tanque como en la red de distribución.

- Es importante que el calendario de regeneración y sanitización del tren desmineralizador se siga llevando a cabo como sucedió durante el período de validación del sistema.

- Es recomendable que el agente sanitizante para la red de distribución sea formol al 3 % para reducir la cuenta de microorganismos, ya que el formol a esta concentración actúa favorablemente en sistemas de distribución de PVC. Aquí es importante realizar los enjuagues pertinente para eliminar las trasas de fenol y realizar un ensayo de restos fenólicos al agua empleada para saber si ya no existe fenol en le sistema.

- Se recomienda que el tanque de almacenamiento cuente con un sistema de recirculación así como que la temperatura de almacenamiento se mantenga a 80°C para evitar el crecimiento de microorganismos.

- Para la toma de muestras, independientemente de la zona muestreada, se deberán tener las siguientes precauciones, ya que la mayor parte de los errores en las determinaciones fisicoquímicas y microbiológicas así como las biológicas se derivan de una mala sanitización, incorrecta operación e incorrecto manejo de la toma de muestras.

- El material para la toma de muestras debe estar estéril.

- Usar cubreboca y guantes estériles.

- Etiquetar adecuadamente los recipientes para las muestras.

- El contacto del agua con paredes y boca de los frascos y matraces debe evitarse.

- Antes de tomar las muestras, sanitizar el exterior de los frascos y matraces con benzal, aunque estén estériles.

- Es aconsejable que el agua se deje drenar (circular) por espacio de 1 a 2 minutos sin turbulencia, esto con la finalidad de obtener una muestra representativa.

- Es importante que la presión de entrada de agua no se eleve debido a que provoca fractura de resinas, así como la temperatura de agua no debe ser mayor a 25°, por que también provoca fracturas.

- Es fundamental conservar el empaquetamiento de los filtros de arena y carbón durante el pretratamiento del agua.

- En las resinas es importante el empaquetamiento, pero lo es más la eliminación de los canales que se forman con el paso del agua por periodos largos, esto se evita con la introducción de un poco de aire para remover las resinas y homogenizarlas obteniendo así un buen empaquetamiento y la eliminación de canales.

- Cuando se cambien las resinas, filtros de carbón y de arena, debe hacerse el cambio por material de las mismas características.

## X. A N E X O S

## ANEXO I

CALENDARIO DE REGENERACION DEL  
TREN DESMINERALIZADOR

FECHA	OPERADOR	SUPERVISOR	OBSERVACIONES
05-01-90	_____	_____	_____
19-01-90	_____	_____	_____
02-02-90	_____	_____	_____
16-02-90	_____	_____	_____
02-03-90	_____	_____	_____
16-03-90	_____	_____	_____
30-03-90	_____	_____	_____
13-04-90	_____	_____	_____
27-04-90	_____	_____	_____
11-05-90	_____	_____	_____
25-05-90	_____	_____	_____
08-06-90	_____	_____	_____
22-06-90	_____	_____	_____
06-07-90	_____	_____	_____
20-07-90	_____	_____	_____
03-08-90	_____	_____	_____
17-08-90	_____	_____	_____
31-08-90	_____	_____	_____
14-09-90	_____	_____	_____
28-09-90	_____	_____	_____
12-10-90	_____	_____	_____
26-10-90	_____	_____	_____
09-11-90	_____	_____	_____
23-11-90	_____	_____	_____
07-12-90	_____	_____	_____
21-12-90	_____	_____	_____

CALENDARIO DE SANITIZACION DEL  
TREN DESMINERALIZADOR

FECHA	OPERADOR	SUPERVISOR	OBSERVACIONES
12-01-90	_____	_____	_____
26-01-90	_____	_____	_____
09-02-90	_____	_____	_____
23-02-90	_____	_____	_____
09-03-90	_____	_____	_____
23-03-90	_____	_____	_____
04-04-90	_____	_____	_____
20-04-90	_____	_____	_____
04-05-90	_____	_____	_____
18-05-90	_____	_____	_____
01-06-90	_____	_____	_____
15-06-90	_____	_____	_____
29-06-90	_____	_____	_____
13-07-90	_____	_____	_____
27-07-90	_____	_____	_____
10-08-90	_____	_____	_____
24-08-90	_____	_____	_____
07-09-90	_____	_____	_____
21-09-90	_____	_____	_____
05-10-90	_____	_____	_____
19-10-90	_____	_____	_____
02-11-90	_____	_____	_____
16-11-90	_____	_____	_____
30-11-90	_____	_____	_____
14-12-90	_____	_____	_____

CALENDARIO DE SANITIZACION  
DE CISTERNA

FECHA	OPERADOR	SUPERVISOR	OBSERVACIONES
27-01-90	_____	_____	_____
24-02-90	_____	_____	_____
31-03-90	_____	_____	_____
28-04-90	_____	_____	_____
26-05-90	_____	_____	_____
30-06-90	_____	_____	_____
28-07-90	_____	_____	_____
25-08-90	_____	_____	_____
29-09-90	_____	_____	_____
27-10-90	_____	_____	_____
21-11-90	_____	_____	_____
22-12-90	_____	_____	_____

## ANEXO II

## AGUA PURIFICADA

Descripción: Líquido transparente, incoloro e inodoro.

pH: Entre 5 y 7 medido potenciométricamente empleando una solución preparada por adición de 0.30 ml de solución saturada de cloruro de potasio a 100 ml de muestra.

Cloruros: A 100 ml de muestra, añadir 5 gotas de ácido nítrico y 1 ml de nitrato de plata SR. No debe aparecer opalescencia en la solución luego de transcurridos 15 minutos.

Sulfatos: A 100 ml de muestra añadir 1 ml de SR de cloruro de bario. No debe producirse turbidez.

Amoniaco: 0.3 ppm. Añadir 2 ml de SR de yoduro potásico mercuríco alcalino a 100 ml de muestra. El color amarillo que se produce de inmediato no es mayor que el producido en una solución control que contenga 30 ug de NH añadidos al mismo volumen de agua de alta pureza que el volumen empleado para la muestra.

Calcio: A 100 ml de muestra añadir 25 ml de SR de oxalato de amonio. No debe producirse turbidez.

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

Metales pesados: Ajustar 40 ml de agua purificada a un pH de 3 a 4 empleando solución 1 N de ácido acético (emplear para ajustar, papel indicador de pH con intervalo corto). Añadir 10 ml de SR de ácido sulfhídrico recién preparado y dejar reposar la muestra. Al mismo tiempo que se prepare la muestra deberá correr

un control empleando 50 ml de la misma agua purificada que este siendo analizada y la misma cantidad de ácido acético añadido a la muestra. Transcurridos 10 minutos inspeccionar la muestra y comparar con el control, ambos en tubos Nessler apareados y observados desde la parte superior empleando un fondo blanco. El color de la muestra no deberá ser más oscuro que el del control.

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

Sólidos totales: Evaporar a sequedad 100 ml de muestra en un baño maría y secar a 105 C durante 1 hora. El total de residuo no deberá ser mayor a 1 mcg (0.001%)

Pureza bacteriológica: MGA 0571. No más de 800 UFC por 100 ml (mesófilos aerobios) y ausencia de patógenos

Marbete: Cuando se le empaque, indicar en el marbete su preparación.

Conservación: En recipientes herméticamente cerrados que conserven sus propiedades de pureza química y microbiológica.

## ANEXO III

## AGUA INYECTABLE

Pirogénos: MGA 0701. Emplear una muestra representativa del lote haciéndola isotónica por la adición de cloruro de sodio estéril y apirogénico. Inyectar al animal 1 ml por kg de peso.

Esterilidad: MGA. 0381. Cumple los requisitos.

Material particulado: MGA 0651. Para volúmenes mayores de 100 ml cumple los requisitos establecidos por la comisión permanente de la farmacoepa.

Descripción: Líquido transparente, incoloro e inodoro.

pH: Entre 5 y 7 medido potenciométricamente empleando una solución preparada por adición de 0.30 ml de solución saturada de cloruro de potasio a 100 ml de muestra.

Sulfatos: A 100 ml de muestra añadir 1 ml de SR de cloruro de bario. No debe producirse turbidez.

Calcio: A 100 ml de muestra añadir 25 ml de SR de oxalato de amonio. No debe producirse turbidez.

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

Metales pesados: Ajustar 40 ml de agua purificada a un pH de 3 a 4 empleando solución 1 N de ácido acético (emplear para ajustar, papel indicador de pH con intervalo corto). Añadir 10 ml de SR de ácido sulfhídrico recién preparado y dejar reposar la muestra. Al mismo tiempo que se prepare la muestra deberá correr un control empleando 50 ml de la misma agua purificada que este

siendo analizada y la misma cantidad de ácido acético añadido a la muestra. Transcurridos 10 minutos inspeccionar la muestra y comparar con el control, ambos en tubos Nessler apareados y observados desde la parte superior empleando un fondo blanco. El color de la muestra no deberá ser más oscuro que el del control.

**Amoniaco:** Para agua inyectable envasada en recipientes que contengan un volumen hasta de 50 ml, diluir 50 ml con 50 ml de agua de alta pureza y emplear esta dilución como la solución de prueba. Cuando se trate de volúmenes mayores de 50 ml emplear como la solución de prueba. El color amarillo que se produce de inmediato no es más oscuro que el de la solución control que contenga 30 ug de NH añadidos al mismo volumen de agua de alta pureza empleado en la muestra (0.6 ppm para agua inyectable envasada en volúmenes hasta de 50 ml y 0.3 ppm para volúmenes mayores).

**Cloruros:** Añadir 5 gotas de ácido nítrico y 1 ml de SR de nitrato de plata a 20 ml de muestra colocados en un tubo Nessler y agitar suavemente. Cualquier turbidez formada en un lapso de 10 minutos no es mayor que la de un control tratado de la misma manera y preparado con 20 ml de agua de alta pureza a la que se haya añadido 10 ug de cloruros (0.5 ppm). La inspección de los tubos deberá hacerse desde su parte superior, empleando un fondo oscuro y permitiendo que la luz penetre lateralmente en los tubos.

**Sustancias oxidables:** Agregar 10 ml de solución 2N de ácido sulfúrico a 100 ml de muestra calentar a ebullición. Para agua inyectable envasada en volúmenes hasta de 50 ml, añadir 0.4 ml de solución 0.1 N de permanganato de potasio y hervir durante 5 minutos. El color rosado que se produce no debe desaparecer por completo.

**Sólidos totales:** Evaporar a sequedad 100 ml de muestra en un baño maría y secar a 105 C durante una hora. El total de residuo no deberá ser mayor a 1 mg (0.001 %). Los límites para envases que contengan hasta 30 ml es de 0.004 %, más de 30 hasta 100 ml, 0.003 % y para volúmenes mayores 0.002 %.

**Otros requisitos:** Cumple con los requisitos establecidos en las pruebas de pH, sulfatos, calcio, bióxido de carbono y metales pesados para agua purificada.

**Marbete:** El marbete debe indicar que no han sido agregados agentes antimicrobianos u otras sustancias, y que no es adecuado para administración intravascular a menos que se le haya hecho isotónica por medio de la adición del soluto apropiado.

**Empaque y almacenamiento:** Mantener en recipientes de dosis única que hayan sido fabricados de vidrio tipo I o de material plástico que satisfaga los requerimientos establecidos en el capítulo correspondiente a envases primarios y que conserven las características del producto. En todos los casos los envases no deberán tener una capacidad mayor a un litro.

## B I B L I O G R A F I A

1. Chapman K.G.; Alegnani W.C.; " Protection of Water Treatment Systems; part III: Validation and Control"; Pharmaceutical Technology, september; 1984; 54-68
2. PMAs Deionized Water Committe "Validation and Control Concepts for Water Treatment Systems", Pharmaceutical Technology; November 1985; 50-56
3. Desing Concept for Validation of a Water for Injection System; Techmal Report No. 4; Parenteral Drug Association Inc. 1983; 1-12
4. Avallone L.M. "High Purity Water" Pharmaceutical Engineering; January/February; 1984; Vol. 6, No. 1
5. Dawson E.M., Noovitsky J.T. y Gold M.J.; "Microbes Endotoxines and Water"; Pharmaceutical Engineering, Marchz/April 1988; Vol. 8; No. 2.; 9-28
6. Collins B. " Microbiological Control in Purified Water Systems"; Pharmaceutical Engineering; May/June Vol. 7 No. 3 , 1987; 28-33
7. Heyl H. "Deionized Water in Pharmaceutical Plants-An Essential Requirement"; Pharmaceutical Engineering. March/April; 1983
8. Novistsky T.J. "Monitoring and Validation of High Purity Water Systems with the Limulus Amebocyte Lysate test for Pyrogens"; Pharmaceutical Engineering; March/April 1984

9. Kieffer R.G. " Porque validar? " SAFYBI, Vol. 25., No.67, 2091-2098
10. Guidelinon General Principoies of Process Validation, May 1987
11. Taller Internacional de Validación, Asociación Farmacéutica Mexicana, 1988
12. Avance de los trabajos del "Comite de Elaboración de Guías Oficiales de Validación", Jinio de 1988
13. Pharmaceutical Process Validation, B. Loftus y R. Nash Marcel D. Inc. Nt.,1984
14. Curso de validación de procesos Lamda y Veco, Julio 1987
15. M. Jiménez "Curso de Validación de-Sistemas de Generación de Agua Calidad Inyectable"; Instituto Mexicano de Capacitación de la Industria Farmacéutica y Químico Farmacéutica., Julio de 1989
16. B.D. Couriel "Validación de Procesos Farmacéuticos"., Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. 60-72
17. Helmunt Pitschk "Introducción al Intercambio Iónico", Facultad de Química, División de Estudios Superiores, Departamento de Química Análitica.
18. Instructivo para instalación y operación del Desmineralizador de Agua Culligan Tipo Paquete., Industrias MASS. S.A.
19. Norma técnica que establece las guías generales de validación. Dirección General de Insumos para la Salud. México D.F. 1978