

**UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
FACULTAD DE FARMACIA
CARRERA DE QUIMICA Y FARMACIA**

LABORATORIO FARMINDUSTRIA S.A.

**IMPLEMENTACION DE UN PROGRAMA DE CALIFICACION Y
VALIDACION DE UN SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA PURIFICADA
EN UNA INDUSTRIA FARMACEUTICA.**

Internado para optar al título de Químico Farmacéutico

Directores de Internado:

QF Alexis Aceituno A (Ph D).
Universidad de Valparaíso

QF Alejandro González S.
Laboratorio Farminindustria S.A.

CLAUDIO ROLANDO BADILLA MORALES

Valparaíso

2006

A mi amada familia por todo el enorme sacrificio que han hecho para que mi vida sea un don de Dios.

Agradecimientos

Profesor Dr. QF Alexis Aceituno por toda su preocupación para sacar adelante este trabajo de internado.

QF Alejandro González.

QF Mario López.

QF Antonio Salas.

A Jocellyn Castillo por su constante apoyo.

A Diego Benavides por toda la orientación y apoyo entregado al inicio de este internado.

Agradecer además la colaboración de las siguientes personas del laboratorio Farminindustria S.A.

Rene Araya por toda la ayuda entregada para sacar la validación adelante.

A la Sra. Maria Luisa Quijada por la información entregada relacionada con el tema.

Juan Mallea.

Patricia Yáñez.

Alejandro Rojas.

Eduardo Araya.

Teresa Carrasco por todo el apoyo entregado durante mi permanencia en el laboratorio.

Juan Rojas.

Juan Muñoz.

Oscar Silva por todo el apoyo entregado.

Ricardo Cuevas.

Michael Paredes.

Tabla de contenidos

<u>CAPITULO</u>	<u>NUMERO DE PAGINA</u>
1	Introducción..... 17
1.1	Aplicaciones del agua en la industria farmacéutica..... 18
1.2	Tipos de agua que más se emplean en Farminindustria S.A..... 19
1.3	Impurezas presentes en el agua..... 22
1.4	Métodos que se emplean en Farminindustria S.A. para obtención de agua de uso farmacéutico..... 23
1.5	Configuración de una red de agua purificada..... 30
1.6	Método de obtención de agua purificada en Farminindustria S.A..... 32
1.7	Criterios de calidad para el agua purificada en Farminindustria S.A..... 33
1.7.1	Calidad fisicoquímica del agua purificada en Farminindustria S.A..... 33
1.7.2	Calidad microbiológica del agua purificada en Farminindustria S.A..... 38
1.8	Sanitización del sistema de obtención de agua purificada en Farminindustria S.A..... 44
1.8.1	Sanitización física..... 44
1.8.2	Sanitización química..... 46
1.8.3	Proceso de sanitización para el equipo desmineralizador..... 48
1.8.4	Proceso de sanitización de estanques de agua potable..... 48
1.9	Consideraciones para el programa de validación del sistema de obtención de agua desionizada de Farminindustria S.A..... 50
1.9.1	Administración de la calidad en la industria farmacéutica: Filosofía y elementos esenciales..... 50
1.9.2	Aseguramiento de la calidad..... 51
1.9.3	Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para los productos farmacéuticos..... 53
1.10	Calificación y validación..... 54
1.11	Conceptos de validación y aplicaciones regulatorias..... 56
1.12	Enfoque del ciclo de vida..... 59
1.13	Componentes del estudio de validación..... 60
1.13.1	Etapas de calificación..... 60
1.13.2	Etapas de validación..... 60
1.14	Documentación necesaria para la validación..... 61
1.14.1	Plan Maestro de Validación (PMV)..... 61
1.14.2	Protocolos de validación..... 63
1.14.3	Informes de validación..... 63

Tabla de contenidos (continuación)

1.15	Tipos de validación y revalidación.....	64
1.16	Conceptualización de la validación en Farminindustria S.A.....	65
1.17	Organización.....	66
1.18	Exigencias regulatorias.....	68
1.19	Validación de sistemas de agua.....	70
2	Objetivos.....	76
2.1	Objetivo general.....	76
2.2	Objetivos específicos.....	76
3	Metodología.....	77
3.1	Creación de procedimientos operativos estándares.....	79
3.2	Creación de protocolos.....	80
3.3	Evaluaciones que consideran cada uno de los protocolos.....	83
3.4	Redacción de informes de calificación y validación.....	84
4	Resultados y discusión.....	85
4.1	Calificación de la instalación (IQ).....	85
4.2	Calificación operativa (OQ).....	86
4.2.1	Filtro de profundidad AGUASIN ^{MR}	86
4.2.2	Filtro de carbón activado pulverizado.....	87
4.2.3	Filtros de 5, 1 y 0,5 µm.....	88
4.2.4	Presión de ingreso del agua al equipo desmineralizador.....	90
4.2.5	Filtro nominal de 0,2 µm.....	91
4.2.6	Filtro de 0,2 µm absoluto previo al estanque.....	92
4.2.7	Filtro de 0,2 µm absoluto posterior al estanque.....	93
4.2.8	Resistividad del agua obtenida luego del proceso de regeneración de las resinas de intercambio iónico.....	94
4.2.9	Mediciones de caudal para estimar pérdidas de carga.....	95
4.3	Calificación de desempeño (PQ).....	97
4.3.1	Pruebas cuantitativas microbiológicas.....	98
4.3.2	Pruebas cuantitativas fisicoquímicas.....	101
4.3.3	Pruebas cualitativas fisicoquímicas.....	108
4.3.4	Pruebas cualitativas microbiológicas.....	108
5	Recomendaciones para mejorar el sistema de obtención de agua purificada.....	109

Tabla de contenidos (continuación)

6	Resultados y discusión para la segunda etapa del proceso de validación.....	114
6.1	Pruebas cuantitativas microbiológicas.....	114
6.2	Pruebas cuantitativas fisicoquímicas.....	117
6.3	Pruebas cualitativas fisicoquímicas.....	118
6.4	Pruebas cualitativas microbiológicas.....	118
7	Recomendaciones para mantener un bioburden bajo control en un sistema de obtención, almacenamiento y distribución de agua purificada.....	119
7.1	Componentes “río arriba” en el sistema.....	120
7.2	Métodos térmicos de sanitización.....	121
7.3	Métodos químicos de sanitización.....	122
8	Conclusiones.....	125
9	Referencias bibliográficas.....	127
10	Anexos.....	133

Listado de tablas

<u>TABLA</u>	<u>NUMERO DE PAGINA</u>
1 ELECTROLITOS CONTENIDOS EN EL AGUA.....	22
2 PRUEBAS FISICOQUIMICAS QUE SE REALIZAN AL AGUA PURIFICADA EN FARMINDUSTRIA S.A. Y CRITERIOS DE ACEPTACION ESTABLECIDOS.....	34
3 MICROORGANISMOS PRESENTES HABITUALMENTE EN EL AGUA.....	38
4 PRUEBAS MICROBIOLOGICAS QUE SE REALIZAN AL AGUA PURIFICADA EN FARMINDUSTRIA S.A. Y CRITERIOS DE ACEPTACION ESTABLECIDOS.....	40
5 CONCEPTOS PARA EL TERMINO VALIDACION, SEGUN EL ORGANISMO EMISOR.....	58
6 CRITERIOS DE APLICACION DE LOS PROCESOS DE CALIFICACION Y VALIDACION.....	65
7 RESPONSABILIDADES Y ACTIVIDADES DE LOS INTEGRANTES DEL COMITE DE VALIDACION.....	68
8 PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDARES REALIZADOS E IMPLEMENTADOS PARA EFECTUAR LA VALIDACION.....	80
9 REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES PARA EL FILTRO DE PROFUNDIDAD.....	87
10 REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES PARA EL FILTRO DE CARBON ACTIVADO PULVERIZADO, SIN EL USO DE BOMBA AUXILIAR.....	87
11 REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES PARA EL FILTRO DE CARBON ACTIVADO PULVERIZADO, CON EL USO DE BOMBA AUXILIAR.....	88
12 REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES PARA FILTROS DE 5 μm , 1 μm Y 0,5 μm , SIN EL USO DE BOMBA AUXILIAR.....	89

Listado de tablas (continuación).

13	REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES PARA FILTROS DE 5 μm, 1 μm Y 0,5 μm, CON EL USO DE BOMBA AUXILIAR.....	89
14	VALORES DE PRESION DE ENTRADA Y SALIDA PARA EL FILTRO NOMINAL DE 1 μm, UTILIZANDO UNA BOMBA AUXILIAR.....	90
15	VALORES DE PRESION DE ENTRADA Y SALIDA PARA EL FILTRO NOMINAL DE 1 μm, SIN BOMBA AUXILIAR.....	90
16	REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES PARA FILTRO 0,2 μm NOMINAL, SIN BOMBA AUXILIAR.....	91
17	REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES PARA FILTRO 0,2 μm NOMINAL, CON BOMBA AUXILIAR.....	91
18	REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES FILTRO 0,2 μm ABSOLUTO, SIN BOMBA AUXILIAR.....	92
19	REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES FILTRO 0,2 μm ABSOLUTO, CON BOMBA AUXILIAR.....	93
20	REGISTRO DIFERENCIAL DE PRESIONES FILTRO 0,2 μm ABSOLUTO.....	94
21	REGISTRO COMPARATIVO ENTRE VALORES DE RESISTIVIDAD PARA EL AGUA DESIONIZADA OBTENIDOS SEGUN RESISTIVIMETRO MYRON™ L – 750 Y SEGUN PHMETRO FISCHER SCIENTIFIC MODELO DENVER ACUMET – 20, DE CONTROL DE CALIDAD.....	95
22	VALORES OBTENIDOS DE LA MEDICION DE CAUDAL A LA SALIDA DEL EQUIPO DESMINERALIZADOR CON Y SIN EL USO DE BOMBA AUXILIAR.....	96
23	VALORES DE MEDICION DE CAUDAL A LA SALIDA DEL FILTRO ABSOLUTO 0,2 μm, CON Y SIN EL USO DE BOMBA AUXILIAR.....	96
24	VALORES DE RESISTIVIDAD ($\text{M}\Omega/\text{cm}$) PARA EL AGUA DESIONIZADA A 20°C Y HERVIDA, OBTENIDOS EN EL PUNTO 2.14 DE LA SECCION DE LIQUIDOS DURANTE EL DESARROLLO DE LA VALIDACION.....	105

Listado de tablas (continuación).

25	PRUEBAS CUALITATIVAS FISICOQUIMICAS.....	108
26	PRUEBAS CUALITATIVAS MICROBIOLOGICAS.....	108
27	RESULTADOS PRUEBAS FISICOQUIMICAS CUALITATIVAS PARA LA SEGUNDA ETAPA DE LA VALIDACION.....	118
28	RESULTADOS PRUEBAS MICROBIOLOGICAS CUALITATIVAS PARA LA SEGUNDA ETAPA DE LA VALIDACION.....	118

Listado de figuras

<u>FIGURA</u>	<u>NUMERO DE PAGINA</u>
1	Esquema para destilador y sistema de obtención de agua para inyectables en Farminindustria S.A..... 29
2	Interrelación entre calificación y validación..... 61
3	Ciclo típico de validación de sistemas de agua para uso farmacéutico..... 72
4	Gráfico RTA (UFC/mL) versus tiempo (días)..... 98
5	Gráfico pH versus tiempo (días)..... 101
6	Gráfico resistividad (MΩ/cm) versus tiempo (días)..... 103
7	Gráfico porcentaje sólidos totales versus tiempo (días)..... 107
8	Incorporación de columna mixta en el sistema de obtención de agua purificada de Farminindustria S.A..... 112
9	Gráfico RTA (UFC/mL) versus tiempo (días)..... 114
10	Gráfico resistividad (MΩ/cm) versus tiempo (días)..... 117

Listado de abreviaturas

AISI	American Iron and Steel Institute.
AME	Area de manufactura estéril.
BP	British Pharmacopoeia.
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura.
CC	Control de Calidad.
DOE	Double open end.
DQ	Design Qualification.
DS	Decreto Supremo.
FDA	Food and Drug Administration.
GC	Garantía de la Calidad.
GMP	Good Manufacturing Practices.
Gph	Galones por hora.
IQ	Installation Qualification.
ISO	International Standardization Organization.
ISP	Instituto de Salud Pública.
LPM	Litros por minuto.
Mant	Mantención.
MP	Materia prima.
NCH	Norma Chilena.
Of.	Oficio.
OMS	Organización Mundial de la Salud.

Listado de abreviaturas (continuación).

OQ	Operational Qualification.
PAF	Prácticas Adecuadas de Fabricación.
PM	Peso molecular.
PMB	Procedimiento Microbiología.
PMV	Plan Maestro de Validación.
POS	Procedimientos Operativos Standard.
PQ	Performance Qualification.
PROD	Producción.
Psi	Pounds per square inch.
Psid	Pounds per square inch differential.
Psig	Pounds per square inch gauge.
PV	Process Validation.
PVC	Polivinilcloruro.
PVDF	Polyvinylidene fluoride.
RTA	Recuento Total de Aerobios.
TOC	Total Organic Carbon.
UFC	Unidades Formadoras de Colonias.
USP/NF	United States Pharmacopoeia/National Formulary.
UV	Ultravioleta.
VSA	Validación Sistema de Aguas.

Resumen

El presente trabajo de internado consiste en la implementación de un programa de validación para el sistema de obtención de agua purificada de Farminindustria S.A. La validación implementada corresponde a una de tipo prospectiva, la cual se basa en datos recopilados, en conformidad con un protocolo previamente establecido.

De forma preliminar, se llevó a cabo una revisión y recopilación de la información necesaria tal como: referencias bibliográficas relacionadas con los criterios de aceptación para la calidad del agua purificada, información relacionada con las etapas para la validación de sistemas de agua, documentación técnica referida a las unidades que constituyen el sistema, antecedentes históricos para la calidad fisicoquímica y microbiológica del agua purificada, y procedimientos operativos estándares para la adecuada operación, limpieza y sanitización de componentes del sistema.

Sobre la base de toda la información recopilada, se crearon procedimientos de operación estándares y protocolos necesarios para concretar y dirigir la validación. Una vez ejecutada la primera fase de calificación, se implementó un procedimiento de validación para el sistema de agua purificada.

Debido a las dificultades para obtener agua desionizada con una óptima resistividad, se modificó específicamente el proceso de sanitización, ya que se postuló que el método de sanitización con vapor efectuado, afectaba la resistividad del agua desionizada. Al utilizar un método químico de sanitización con cloramina, se comprobó que el tipo de sanitización no afecta los valores de resistividad para

el agua purificada. Sin embargo se obtuvo en numerosas ocasiones sospechas para *Pseudomonas*.

Ante los resultados obtenidos en la validación, se incorporó una columna de lecho mixto a la salida del equipo desmineralizador para así mejorar la resistividad del agua purificada a utilizar en la fabricación de productos farmacéuticos.

Por lo tanto, se realizó una segunda etapa para el proceso de validación con el objeto de demostrar la efectividad de la columna incorporada, y de esta manera obtener mejores valores de resistividad y reducir la dispersión de estos. Para esta etapa se consideró un método de sanitización con vapor, ya que su efectividad quedó demostrada durante la primera etapa de la validación. Sin embargo, se obtuvo sospechas para *Pseudomonas* en distintas muestras de agua purificada.

A consecuencia de lo anterior, se entregan recomendaciones para mantener bajo control el sistema de obtención de agua purificada, desde un punto de vista microbiológico.

Finalmente se demostró el cumplimiento con los criterios de aceptación establecidos para todas las pruebas e inspecciones efectuadas, tanto en la etapa de calificación como de validación.

Summary

The present study consists of implementing a validation program for the purified water system of Farminindustria S.A. The validation program done is of the prospective type, which is based on data in agreement with previously established protocols.

At first sight, a revision and compilation of information needed was performed. This information considers bibliographic references related to the acceptance criteria for the purified water quality, information related to the steps for water systems validation programs, technical documentation from the units that conforms the system, background information of the physicochemical and microbiological purified water quality, and standard operating procedures for the appropriate operation, cleaning and sanitization of the system components.

Based on all the information gathered, standard operating procedures and protocols were written. These documents are necessary to perform and organize the validation. The first step consisted of qualification process followed by the implementation of a validation process for the purified water system.

Due to problems to obtain deionized water of a proper resistivity, the method of sanitization was modified, because it was thought that the steam sanitization process affected the resistivity of purified water. As a consequence, a chemical method of sanitization using chloramines was performed. But this demonstrated that the sanitization method employed did not affect the resistivity values for purified water. However, during the sanitization of the tank and pipes with

chloramine, suspicions of *Pseudomona's* contamination were obtained several times.

Due to the results obtained in validation, a mixed bed ion exchange resin was incorporated after the deionizer to improve the resistivity of purified water that will be employed in the manufacturing of pharmaceuticals.

Therefore, a second stage for the validation process was performed to demonstrate the effectiveness of the mixed bed resin incorporated, and by this way, to obtain better results and less dispersed for the purified water resistivity. For this stage, a steam sanitization was considered; because the ability of this method to reduce bioburden, that demonstrated during the first stage of validation. However, *Pseudomona's* suspect was obtained in some samples.

As a consequence of the problem cited above, some recommendations are given for maintaining under control the purified water system on a microbiological basis.

Finally it was demonstrated the achievement of the established acceptance criteria for all the test done, either during the qualification or validation steps.

1. Introducción.

En la industria farmacéutica el agua es la sustancia más ampliamente utilizada, ya sea como materia prima en la producción, procesamiento y formulación de productos farmacéuticos¹. Es el **disolvente** más utilizado como **vehículo para productos farmacéuticos**, debido a su compatibilidad fisiológica y a la ausencia de toxicidad². Sus características fisicoquímicas le confieren excelentes propiedades como disolvente para sustancias iónicas y polares; estas propiedades se deben a su elevada constante dieléctrica, a su momento dipolar y a su carácter anfiprótico, el cual le proporciona capacidad para la formación de puentes de hidrógeno³. La alta constante dieléctrica, es esencial para garantizar la disolución de una amplia variedad de solutos². Cabe destacar que en algunos casos, esta propiedad puede ser una ventaja, ya que es capaz de disolver, adsorber, absorber, o suspender muchos compuestos diferentes, sin embargo, la falta de selectividad puede ser también la responsable de que las soluciones acuosas contengan sustancias no deseadas, tales como sales inorgánicas, impurezas orgánicas e incluso contaminantes, los cuales en sí mismos pueden ser nocivos o bien que pueden estar disponibles para reaccionar con otras sustancias, resultando en potenciales daños para la salud .

1.1 Aplicaciones del agua en la industria farmacéutica:

Las aplicaciones farmacéuticas del agua son las que se indican a continuación³:

- Vehículo para un gran número de preparados farmacéuticos.
- Líquido de lavado (sola o con detergentes) para la maquinaria y utensilios empleados en la fabricación de medicamentos, así como para la limpieza de los frascos o envases que van a contener medicamentos.
- Medio de transferencia térmica: Vapor para calentamiento, agua de refrigeración, etc.

Existen distintos tipos o grados de calidad para el agua dependiendo de la finalidad de uso que se le quiera dar, ya sea como agente de limpieza, como materia prima en la preparación de reactivos o como excipiente de formulaciones. Al existir por lo tanto distintas especificaciones de calidad para el agua, tendremos entonces diferentes métodos de obtención de aguas para uso farmacéutico.

Según lo que establece la USP 27 en la sección de información general, en el capítulo “Agua para propósitos farmacéuticos”, se tienen los siguientes tipos de aguas: agua potable (agua para beber), agua purificada, agua purificada estéril, agua para inyectables, agua estéril para inyectables, agua bacteriostática para inyectables, agua estéril para irrigación y agua estéril para inhalación.

El tipo de agua a utilizar debería tomar en consideración la naturaleza y finalidad de uso del intermediario o producto final y la etapa en la cual el agua es utilizada en el proceso de manufactura. Además los requerimientos de calidad del producto deberían establecer la calidad del agua que se necesita ¹.

1.2 Tipos de agua que más se emplean en Farminustria S.A.

Agua potable: El agua potable utilizada proviene de la red pública y es empleada en la planta para actividades de higiene y limpieza. Además, se utiliza como agua de alimentación para el sistema de obtención de agua purificada, ya que el agua potable es la fuente recomendada de agua de alimentación para la producción de aguas de uso farmacéutico⁴. Este tipo de agua no se considera aceptable para la manufactura de muchos preparados farmacéuticos acuosos a causa de las incompatibilidades químicas que pueden resultar de la combinación de sólidos disueltos presentes y los agentes medicinales que han sido adicionados⁵. En las preparaciones de las sustancias farmacéuticas de la USP puede usarse agua potable (p. ej., para la extracción de ciertas drogas vegetales y en la elaboración de unas pocas preparaciones de uso externo), pero no en la preparación de reactivos o soluciones para análisis⁶. El agua potable debe cumplir con las especificaciones de calidad que establece la norma vigente NCH 409 of. 84⁷.

Agua purificada: Se utiliza como excipiente en la producción de preparaciones oficiales, en aplicaciones farmacéuticas tales como limpieza de instrumentos y equipos, en la preparación de algunos reactivos químicos y como agua de alimentación para el sistema de obtención de agua destilada. El agua purificada debe cumplir con los requerimientos de pureza química iónica y orgánica, y debe ser protegida de la proliferación microbiana⁴. Comparada con el agua potable, el agua purificada se encuentra casi libre de impurezas sólidas. Cuando se evapora a sequedad, no debería alcanzar más de 0,001 % de residuo (1 mg de sólidos totales por 100 mL de muestra evaporada). El agua purificada se le utiliza para la

preparación de formas de dosificación acuosas, excepto para aquellas que se administran por vía parenteral⁵. Debe usarse en todas las ocasiones en las que no es deseable la presencia de sales, que a menudo se encuentran disueltas en el agua potable. Normalmente el agua purificada se prepara por destilación o desionización del agua potable o por un proceso de osmosis inversa². Este tipo de agua para uso farmacéutico no contiene aditivos⁶. Según se establece en la USP 27, los sistemas de agua purificada deben ser validados.

Agua destilada: Se obtiene mediante un proceso de destilación del agua purificada USP, la cual es utilizada en el área de manufactura estéril para la fabricación de preparados inyectables y colirios⁸. El proceso de obtención de agua destilada se lleva a cabo en equipos destiladores, los cuales calientan el agua de alimentación hasta su punto de ebullición. Muchos contaminantes disueltos y suspendidos permanecen en la fase acuosa, mientras que el vapor que se produce es condensado y comúnmente cumple con las especificaciones estándares para agua para inyectables y agua purificada. La principal diferencia entre el agua purificada y el agua destilada radica en la menor cantidad de contaminación bacteriana y de endotoxinas que presenta esta última⁹. El agua destilada se emplea también en aplicaciones farmacéuticas tales como limpieza de ciertos equipos e instrumentos y en la preparación de algunos reactivos químicos y medios de cultivo microbiológicos en la Sección de Microbiología del Departamento de Control de Calidad. Esta agua puede ser estéril siempre que el condensador lo sea, pero para que se la considere estéril es necesario someterla a un proceso de esterilización satisfactorio⁶. Al esterilizar el agua destilada libre de

pirógenos inmediatamente después de su obtención, se obtiene el agua para inyectables, la que debe usarse para la formulación de soluciones parenterales². El agua destilada debe cumplir con todos los requerimientos químicos del agua purificada y adicionalmente los requerimientos para endotoxinas bacterianas⁴. De acuerdo con lo que establece la USP 27, los sistemas de agua destilada deben ser validados.

De todas las aguas descritas anteriormente, la que se ocupa en mayores volúmenes para actividades de formulación y limpieza en Farminindustria S.A. es el agua purificada. Considerando que es un requerimiento de las GMP de que cada industria farmacéutica identifique que actividades de calificación y validación se requieren para probar el control de los aspectos críticos para las operaciones particulares de una industria farmacéutica¹⁰, la Gerencia de Garantía de la Calidad establece que se debe de implementar un programa de validación para el sistema de obtención de agua purificada de Farminindustria S.A., ya que este se considera crítico por ejercer un impacto directo en la calidad.

El agua purificada se prepara utilizando agua potable como fuente de alimentación y se purifica utilizando unidades operacionales que incluyen la desionización, destilación, intercambio iónico, osmosis reversa, filtración u otro proceso adecuado⁴.

1.3 Impurezas presentes en el agua.

Las impurezas disueltas en agua se disocian para formar cationes y aniones. Generalmente todas las aguas naturales contienen electrolitos en concentraciones variables¹¹. A continuación se indican los electrolitos comúnmente contenidos en el agua:

Cationes	Aniones
Calcio (Ca^{+2})	Bicarbonato (HCO_3^{-2})
Magnesio (Mg^{+2})	Carbonato (CO_3^{-})
Sodio (Na^{+})	Sulfato (SO_4^{-2})
Potasio (K^{+})	Cloruro (Cl^{-})
Hierro (Fe^{+2})	Nitrato (NO_3^{-})
Manganeso (Mn^{+2})	Silicato (HSiO_3^{-})

TABLA 1: ELECTROLITOS CONTENIDOS EN EL AGUA¹¹.

Las principales impurezas presentes en el agua son: calcio, hierro, magnesio, manganeso, silicio y sodio. Los cationes generalmente se combinan con los aniones bicarbonato, sulfato o cloruro. Las aguas “duras” son aquellas que contienen calcio y magnesio. Los bicarbonatos son la principal impureza presente en las aguas “alcalinas”⁶.

1.4 Métodos que se emplean en Farminindustria S.A. para la obtención de aguas de uso farmacéutico.

Intercambio iónico:

A modo de introducción es apropiado definir brevemente los términos asociados al proceso de intercambio iónico. El intercambio iónico es un proceso por el cual los iones no deseados son removidos del flujo de agua y reemplazados por otros iones. Se dice que el término *desmineralización*, es de alguna forma mal utilizado. Generalmente los minerales son iones positivos en solución. De esta manera, la desmineralización tiende a implicar un proceso en donde solo los iones positivos son removidos. Sin embargo, los términos desmineralización y desionización son frecuentemente utilizados como sinónimos. La *Desionización* es un proceso por el cual tanto los iones positivos como negativos son removidos de la solución y reemplazados con iones hidrogeno e hidróxilos respectivamente¹².

Los procedimientos de intercambio iónico (desionización, desmineralización) eliminan la mayoría de las impurezas del agua en forma eficiente y económica⁶.

El intercambio iónico es una importante unidad operacional utilizada en muchos sistemas de agua purificada. A pesar de que ha habido un incremento en la tendencia a usar procesos de membrana para la remoción primaria de los iones en el agua de alimentación a través de los últimos diez años, el intercambio iónico continúa siendo una importante tecnología.

A pequeña o a gran escala el método de intercambio iónico para la preparación de agua purificada ofrece un número de ventajas por sobre el proceso

de destilación. A causa de lo simple del equipo y la naturaleza del método, este proceso permite una fácil operación y mínima mantención. Este método puede definirse como un proceso por el cual los iones que se mantienen unidos por fuerzas electrostáticas a grupos funcionales cargados situados en la superficie de una matriz polimérica, son cambiados por iones de igual carga presentes en una disolución, cuando en ésta se sumerge dicho sólido³.

Resinas de intercambio iónico

Los equipos de intercambio iónico utilizados en la actualidad generalmente involucran el paso de agua a través de columnas intercambiadoras de cationes y aniones, consistentes en resinas polimerizadas, de alto PM, sintéticas, insolubles en agua, las que pueden ser de naturaleza fenólica, carboxílica, aminada o sulfonadas⁵.

En general, las resinas de intercambio iónico consisten en perlas esféricas de aproximadamente 0,5 – 1,2 mm de diámetro. Las resinas particularmente de material aniónico, exhiben un característico olor tipo aminado¹². Estas resinas además poseen un esqueleto macromolecular, con estructura reticular tridimensional, dotada de un cierto número de grupos polares como parte integral de la estructura polimérica. Los iones intercambiadores están unidos a los grupos polares por enlaces covalentes y constituyen los grupos activos. Al contacto con el agua se pueden ionizar produciéndose, en este caso, un intercambio entre los iones intercambiadores (activos) y los iones del mismo signo que se encuentran en el medio acuoso que rodea al intercambiador manteniendo la electroneutralidad del sistema³.

Las resinas más utilizadas en el proceso de intercambio iónico son las obtenidas por copolimerización del estireno con divinilbenceno. Estas resinas no tienen, evidentemente, capacidad intercambiadora. Para conseguir esta capacidad, en el polímero deben incluirse los grupos activos sobre los que tendrá lugar el intercambio iónico. Esta incorporación puede producirse antes del proceso de polimerización (por unión al monómero), durante el proceso de polimerización o también por fijación a la estructura del polímero una vez formado³.

Las resinas de intercambio iónico se clasifican en aquellas de material catiónico y de material aniónico, por lo que éstas son principalmente de dos tipos: (a) los intercambiadores ácidos o catiónicos, los cuales permiten el intercambio de cationes en solución (en el agua potable) con los iones hidrogeno de las resinas; (b) las resinas intercambiadoras básicas o aniónicas, las cuales permiten la remoción de los iones negativos. Estos dos procesos se emplean de manera sucesiva o simultánea para remover tanto aniones como cationes del agua⁵.

El empleo de una resina catiónica da lugar a agua sin cationes pero ácida. Por el contrario, la utilización de resinas aniónicas produce agua sin aniones pero básica. Debido a ello se suelen conectar una resina catiónica y una aniónica en serie y se neutralizan los grupos H^+ con los grupos OH^- . Cabe destacar que en un proceso de intercambio iónico se puede añadir una tercera columna que tiene por misión regular el pH de salida del agua a un valor de $7 \pm 0,1^3$.

El paso continuo de agua a través de las resinas de intercambio iónico determina que todos los iones intercambiables de la resina sean reemplazados por los iones del agua, con lo cual la capacidad del cambiador se agota. Por ello las

resinas de intercambio iónico requieren de regeneraciones periódicas con ácidos y bases fuertes. Esta regeneración se realiza en función de valores de resistividad, teniendo en cuenta que el agua químicamente pura presenta una gran resistencia al paso de la corriente eléctrica ($< 10 \mu\text{S}$). Comúnmente, las resinas catiónicas son regeneradas ya sea con ácido clorhídrico o sulfúrico, los cuales reemplazan los iones positivos capturados por iones hidrógeno. Las resinas aniónicas son regeneradas con hidróxido de sodio o potasio, los cuales reemplazan los iones negativos capturados por iones hidróxilo. Ambos regenerantes químicos son biocidas y proporcionan una medida para el control del crecimiento microbiano⁴.

Los sistemas de intercambio iónico pueden estar diseñados de manera tal que las resinas de intercambio catiónico y aniónico se encuentren separadas o bien pueden estar formando un lecho mixto⁴.

Destilación.

La destilación es un proceso de fundamental importancia en la producción de agua para uso farmacéutico, especialmente cuando el agua está destinada a la fabricación de inyectables³.

Esta unidad proporciona purificación química y microbiológica vía vaporización térmica, eliminación de vapor, y condensación⁴. Después de décadas de uso en la industria farmacéutica, las unidades de destilación han demostrado consistencia y eficacia en la reducción microbiana y de endotoxinas, y así mantener una producción de agua de alta calidad¹³.

Como es sabido, el proceso de destilación depende de la temperatura y de la presión, factores que están íntimamente relacionados. La operación requiere aporte de energía y se realiza en aparatos denominados “destiladores”. Todos los dispositivos modernos que se utilizan en la industria se caracterizan por el aprovechamiento de energía y la reducción de la cantidad de agua necesaria para la refrigeración³. Una variedad de diseños se encuentran disponibles incluyendo los de efecto simple, efecto múltiple y por compresión de vapor.

Las áreas de interés para estos sistemas incluyen: arrastre de impurezas, llenado de agua del evaporador, estancamiento de agua, diseño de sellos para bombas y compresor, y variaciones en la conductividad (calidad) durante la puesta en marcha y en las operaciones. Los métodos de control consisten en una reproducible eliminación de vapor, indicador automático o visual para el nivel de agua, uso de bombas sanitarias y compresores, drenaje apropiado, y uso de detectores de conductividad en línea⁴.

Para el caso de Farminindustria S.A., se dispone de un destilador de efecto simple modelo Barnstead™ TD 15, el cual se alimenta del agua purificada producida por el equipo desmineralizador y permite la obtención de agua destilada para ser utilizada en operaciones de Control de Calidad y para la producción en el área de manufactura estéril. Este destilador está diseñado para producir agua libre de pirógenos de una pureza de 300.000 ohms a 1 megaohm (a 25°C) y una capacidad de producción de 15 a 60 gph (56 L/h a 224 L/h). Todas las partes en contacto con el vapor purificado y el agua llevan cubierta de estaño y bronce. La cañería de salida del destilado del condensador es una tubería de estaño¹⁴.

Destilación por efecto simple

Mediante este procedimiento, el agua se evapora por calentamiento y posteriormente se condensa, enfriándola mediante un circuito de agua fría³.

El dispositivo que se utiliza en Farminindustria S.A. consta de las siguientes partes:

Centriciclón: El centriciclón es el corazón del destilador y puede operar con un rendimiento máximo de destilado de 60 gph. El centriciclón consiste en un área colectora baja, la sección central de centrifugado y el separador de vapor en la sección superior. La unidad está cubierta en su parte superior por una tapa de vapor que se conecta directamente con el condensador. Una válvula manual de drenaje constante (desconcentrador continuo) en la parte inferior del centriciclón desconcentra los sólidos disueltos mediante el drenaje continuo de agua hirviendo proveniente del área inferior del colector del destilador hacia la conexión de desagüe. Como resultado se permite que las concentraciones de impurezas solubles en el destilador permanezcan a un nivel constante y manejable¹⁴.

Evaporador: Corresponde a la unidad de calentamiento del destilador¹⁴. Se alimenta a nivel constante, con agua desmineralizada y se calienta con vapor de agua sobrecalentado ($t > 100^{\circ}\text{C}$) con una presión de entrada de 30 psig sin incrustaciones. Esta unidad se encuentra conectada con el centriciclón y con evaporadores adicionales. Incluye una válvula de control manual de entrada de vapor, con manómetro, y una trampa de vapor para evitar el escape del vapor del evaporador.

Condensador o refrigerante: Permite la condensación de los vapores formados en el centríclon del destilador para producir destilado¹⁴. Para abaratar el proceso, el agua que se va a destilar se puede utilizar para refrigerar el vapor³. De este modo se consigue un precalentamiento de la misma, antes de su introducción en el evaporador, reemplazando, en igual cantidad, el agua que abandona este último recipiente transformada en vapor. Como consecuencia de la mayor cantidad de agua requerida en la refrigeración, el resto se pierde³.

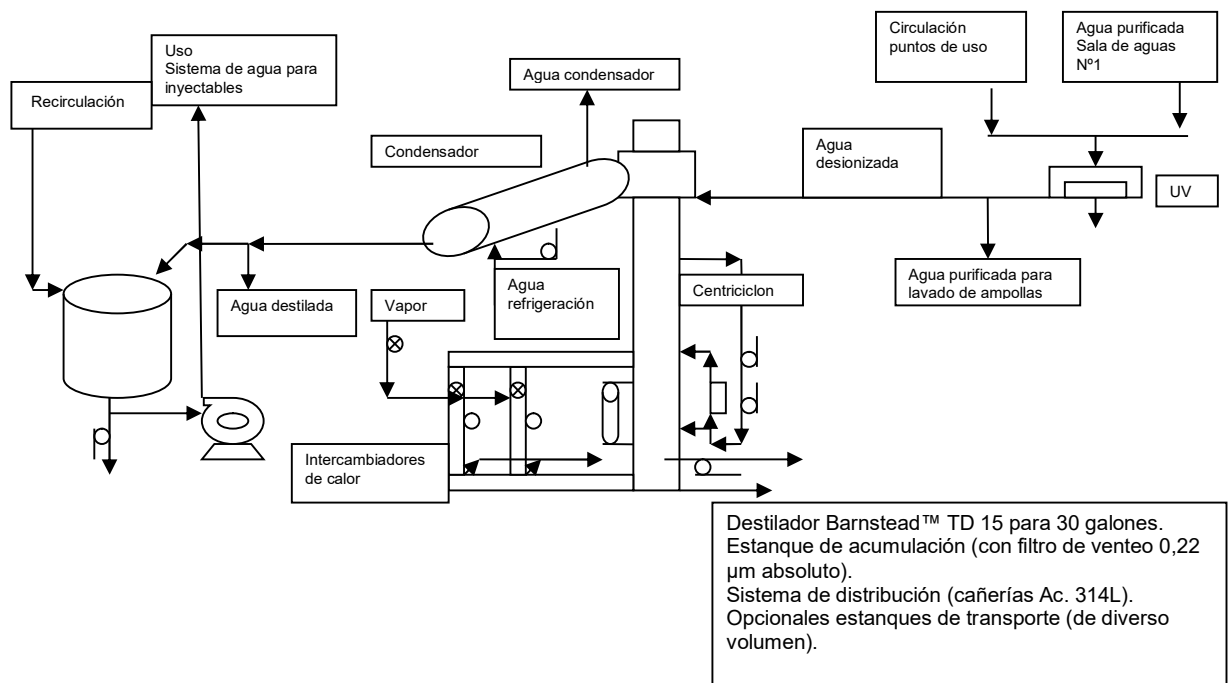


FIGURA 1: ESQUEMA PARA DESTILADOR Y SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA PARA INYECTABLES EN FARMINDUSTRIA S.A.

Existen otros métodos que permiten mejorar la calidad del agua para ser utilizada en operaciones farmacéuticas. Estos métodos que aún no se han implementado en Farminindustria S.A. corresponden a:

- **Electrodeionización**
- **Electrodiálisis.**
- **Osmosis reversa**
- **Ultrafiltración**

Consideraciones comunes que competen a todas las formas de desionización incluyen: control microbiológico y de endotoxinas, impacto de los aditivos químicos en resinas y membranas, así como la pérdida, degradación y falla de las resinas. Entre los factores que conciernen específicamente a las unidades de intercambio iónico tenemos: frecuencia de regeneración, canalización, separación completa de las resinas para la regeneración de lecho mixto y contaminación por aire mezclado.

De todos los procesos descritos anteriormente, los más típicamente utilizados para la obtención de agua purificada consisten en el intercambio iónico, ultra filtración y osmosis reversa¹.

La selección del equipo de tratamiento de agua depende de la calidad del agua que se va a evaluar, la calidad del agua requerida y su finalidad farmacéutica específica. A menudo se utilizan dos o más métodos para la producción del agua deseada, por ejemplo, filtración y destilación o filtración, osmosis inversa e intercambio iónico⁶.

1.5 Configuración de una red de agua purificada.

Para establecer la configuración de una red de purificación de agua, deberían ser considerados los siguientes factores:

- 1) La calidad del agua de alimentación y su variación a través del tiempo.
- 2) Las especificaciones de calidad para el agua que se requiere.
- 3) La secuencia de etapas de tratamiento que se requieren.
- 4) Optimización del desempeño de las unidades que conforman el proceso de tratamiento.
- 5) Los componentes o unidades del proceso deberían estar provistas de instrumentación para la medición de parámetros tales como: flujo, presión, temperatura, conductividad, pH, etc.

Los sistemas de agua purificada que producen, almacenan y circulan agua bajo condiciones ambientales son susceptibles al desarrollo de tenaces biopelículas de microorganismos, las cuales pueden ser la fuente de niveles indeseables de microorganismos viables o endotoxinas en el efluente. Si el agua es utilizada en el producto final, estos microorganismos o sus productos metabólicos pueden eventualmente causar consecuencias adversas⁴. La proliferación de microorganismos ocurre particularmente cuando el sistema se encuentra estático durante períodos de ninguna o baja demanda. Es esencial por lo tanto considerar mecanismos de control microbiológico y sanitización. Las siguientes técnicas deberían ser consideradas:

1. Mantener flujo de agua constante en el sistema.
2. Control de la temperatura en el sistema para evitar condiciones de incubación (valor guía < 22°C).
3. Proveer de unidades de desinfección UV en los anillos de recirculación.

4. Seleccionar los componentes del sistema que puedan ser térmicamente sanitizados.
5. Aplicar un método químico de sanitización.

1.6 Método de obtención de agua purificada en Farminindustria S.A.

Para la purificación del agua en Farminindustria S.A. se lleva a cabo un **método de intercambio iónico**. Previo al proceso de desionización, se efectúa una etapa de **pretratamiento** consistente específicamente en una etapa de filtración del agua potable de alimentación, para de esta manera retener las impurezas suspendidas y otras sustancias que pudiesen llegar a causar daño en las resinas del equipo desmineralizador o bien en otros componentes río abajo. Posteriormente el agua pasa por un **equipo desmineralizador** cargado con resinas en donde se realiza el proceso de intercambio iónico propiamente tal. A la salida de éste, el agua pasa por una **unidad de sanitización UV** con el objeto de reducir la carga microbiana, para luego pasar a través de una serie de **filtros nominales y absolutos** que permiten la retención de partículas y bacterias provenientes río arriba. Estos se localizan de manera previa al **estanque de almacenamiento** que permite cubrir las demandas de producción, el cual debe mantenerse cerrado herméticamente con un filtro de venteo hidrofóbico, para evitar así la contaminación del agua con impurezas provenientes del ambiente y permitir además regular las variaciones de niveles de agua en el interior del estanque. El agua desionizada es propulsada desde el estanque por una bomba centrífuga sanitaria y pasa por filtros nominales

y absolutos de menor tamaño de poro. Finalmente el agua purificada es distribuida a los puntos de consumo en la planta de producción.

1.7 Criterios de calidad para el agua purificada en Farminindustria S.A.

Los parámetros de calidad con los que debe cumplir el agua purificada que se obtiene para ser utilizada en las operaciones que así lo requieran en Farminindustria S.A., corresponden a las especificaciones para las pruebas fisicoquímicas establecidas en la USP XXIII/NFXVIII, mientras que para el bioburden o carga microbiana, se encuentra establecido como límite de acción un valor de recuento total de aerobios de 50 UFC/mL, junto con esto se establece además la ausencia de *Pseudomonas* y coliformes³.

1.7.1 Calidad fisicoquímica del agua purificada en Farminindustria S.A.

La entrega de un agua purificada USP consistente y estable para las instalaciones de producción es crucial para la repetitividad y calidad de un producto. En muchos casos, el agua es la culpable de ser el factor que contribuye mayormente a la pérdida de un batch o lote de producción¹³.

Pruebas fisicoquímicas realizadas al agua purificada en Farminindustria S.A.

Para los análisis fisicoquímicos que se le realizan al agua purificada en Farminindustria S.A., las muestras se deben tomar de acuerdo con P.O.S CC – AQ – 011 (Muestreo y Análisis Químico de Aguas). Los análisis que se efectúan a las

muestras se deben realizar en base a lo que establece la USP XXIII/NFXVIII y Standard Methods 14 th edition¹⁵.

Pruebas	Criterios de aceptación
pH	5,0 – 7,0
Cloruros	No opalescencia.
Sulfatos	No turbidez.
Amonio	< 30 µg
Calcio	No turbidez.
Dióxido de carbono	La mezcla permanece clara al test con hidróxido de calcio.
Metales pesados	La solución permanece clara.
Sustancias oxidables	El color rosado no desaparece completamente.
Sólidos totales	No más de 1 mg de residuo en 100 mL (0,001%).

TABLA 2: PRUEBAS FISICOQUIMICAS QUE SE REALIZAN AL AGUA PURIFICADA EN FARMINDUSTRIA S.A. Y CRITERIOS DE ACEPTACION ESTABLECIDOS.

Resistividad del agua purificada.

Otro de los parámetros fisicoquímicos que se le miden al agua purificada en Farminindustria S.A. es la resistividad, la cual se mide en unidades de MΩ/cm. La resistividad corresponde al recíproco de la conductividad, la cual es una medida de la facilidad con que los electrones de los iones fluyen a través del agua. Esta se mide en unidades de µs/cm. Las moléculas de agua se disocian en iones en función del pH y de la temperatura, lo que resulta en valores bastante predecibles de conductividad⁴. Algunos gases, más comúnmente el dióxido de carbono, rápidamente se disuelven en agua e interactúan para formar iones, lo cual afectará de manera predecible tanto la conductividad como el pH. Estos iones y su

conductividad resultante pueden ser considerados intrínsecos al agua, ya que la conductividad del agua se afecta además por la presencia de iones extraños. Los iones extraños que modifican las especificaciones de conductividad, son los iones sodio y cloro, que pueden tener un impacto significativo en la pureza química del agua y en su capacidad para ser utilizada en aplicaciones farmacéuticas⁴.

En Farminindustria S.A. se encuentra establecido como límite mínimo para la aceptación de la resistividad del agua purificada que será utilizada en productos, un valor de 0,4 MΩ/cm a 25°C, esto de acuerdo a lo que se establece en el manual de operación del equipo desmineralizador AGUASIN^{MR} en donde se especifica que el equipo desmineralizador está destinado a eliminar los sólidos disueltos en el agua, entregándola con una resistencia eléctrica específica mínima de 200.000 Ohms/cm, que equivale a una conductividad máxima de 5 μs/cm, es decir una resistividad de 0,2 MΩ/cm a 25°C, utilizando un agua de alimentación con 800 ppm de CaCO₃ de sólidos totales. Además, como el equipo cuenta con una columna rectificadora cargada con resina catiónica débilmente ácida posterior a la columna catiónica, el equipo es capaz de entregar agua desmineralizada con el doble del valor de resistividad mínimo especificado por el fabricante, es decir con un valor de 0,4 MΩ/cm a 25°C.

Para la medición de la resistividad se cuenta con dos resistivímetros, uno de ellos perteneciente al Departamento de Control de Calidad y el otro se encuentra conectado en línea con el equipo desmineralizador. El resistivímetro acoplado al equipo desmineralizador (modelo MYRONTM L 750) se encuentra calibrado para indicar que el equipo es capaz de entregar agua desmineralizada para su uso en

la planta de producción cuando esta alcanza una resistividad mínima de 0,4 MΩ/cm a 25°C.

Si para el agua purificada obtenida, se leen valores de resistividad de alrededor de 18 MΩ/cm, se le considera como un agua perfectamente desionizada. Lecturas de resistividad de alrededor de 0,345 MΩ/cm delinean una condición de “tercer nivel” para las medidas de conductividad/resistividad de acuerdo con las monografías para el agua purificada propuestas por la USP¹³.

Tanto el resistivímetro de Control de Calidad, como el resistivímetro acoplado al equipo desmineralizador, se calibran con una solución de conductividad conocida de 84 μs/cm a 25°C. Cabe destacar que las mediciones de conductividad se pueden compensar con la temperatura, mientras que no se puede hacer lo mismo para las mediciones de resistividad, ya que éstas se miden a 20°C, de acuerdo a lo que se establece en el catálogo del equipo.

Carbono orgánico total (TOC).

Actualmente la USP 27 establece que otro de los análisis fisicoquímicos que se le debe realizar al agua purificada corresponde al de carbono orgánico total, cuyas siglas en inglés corresponden a TOC. Este análisis no se le realiza a las aguas para uso farmacéutico empleadas en Farminindustria S.A., las que corresponden a agua purificada y agua destilada.

Las nuevas monografías para el agua propuestas por la USPXXIII eliminaron, a partir del 1 de enero de 1996, la prueba para sustancias oxidables como método de análisis para el agua purificada USP y el agua para inyectables. El reemplazo

para este método colorimétrico corresponde a la medición del TOC (carbono orgánico total). El TOC también es conocido como carbono oxidable total y se trata de un contaminante común en las aguas purificadas¹³.

El TOC es una medida indirecta de las moléculas orgánicas presentes en las aguas farmacéuticas expresadas como carbono. Las moléculas orgánicas se introducen en el agua a partir de la fuente de agua, de los materiales utilizados en el sistema de purificación y distribución, y de las biopelículas que crecen en el sistema. El TOC puede ser utilizado como atributo de control de proceso para monitorear el desempeño de las unidades operacionales que comprenden los sistemas de purificación y distribución⁴.

La monografía para el agua propuesta por la USP limita el contenido de TOC en agua para inyectables y en agua purificada USP a 500 ppb.

Los compuestos orgánicos volatilizables existen en el agua para inyectables y en los sistemas de agua USP. Esto se ha demostrado debido a que existe evidencia de que el destilado arrastra consigo el TOC. Las unidades de destilación cumplen con la función de eliminar microorganismos pero no actúan de manera eficiente para reducir los niveles de TOC¹³.

La conductividad/resistividad es una medida adecuada para el contenido iónico y su remoción desde las aguas farmacéuticas. Sin embargo, el TOC es ampliamente un contaminante no iónico que no hace relación con las mediciones de conductividad/resistividad. A causa de su naturaleza no iónica, el TOC no es removido de manera eficiente por las resinas de intercambio iónico¹³.

La resistividad, temperatura, TOC y un perfil de los compuestos orgánicos pueden rápidamente ayudar a ingenieros, farmacéuticos y personal de control de calidad o aseguramiento de la calidad, a determinar el estado operativo exacto de un sistema de agua¹³.

1.7.2 Calidad microbiológica del agua purificada en Farminindustria S.A.

Se sabe que las fuentes principales de contaminación microbiana de los medicamentos son el agua (el material de partida más frecuente) y los materiales no procesados de origen natural².

Fuente de contaminación microbiana	Microorganismos
Agua	Grupos de gram negativos poco exigentes: <i>Pseudomonas</i>, <i>Xanthomonas</i> <i>Flavobacterium</i>, <i>Achromobacter</i>

TABLA 3: MICROORGANISMOS PRESENTES HABITUALMENTE EN EL AGUA.

Los microorganismos habitualmente presentes en el agua son de tipo *Pseudomonas*, *Achromobacter* y *Alcaligenes*, incluida, en ocasiones, *Ps. aeruginosa*².

De todos los microorganismos mencionados anteriormente, generalmente las *Pseudomonas* son los más difíciles de erradicar dentro de un sistema de agua purificada¹⁶. Las especies de *Pseudomonas* y bacterias similares pueden crecer en sistemas de agua purificada y agua para inyectables que son mantenidos a

temperatura ambiente. Estas bacterias presentan ionóforos que les ayudan a recolectar y almacenar minerales. Además, bajos niveles de nutrientes promueven la formación de biopelículas, lo cual es otra estrategia para sobrevivir en ambientes con bajos niveles de nutrientes¹⁷.

Dentro de los factores que intervienen en la fabricación higiénica, y que se proponen para disminuir la contaminación microbiana que pueda estar aportando el agua, tenemos: vigilancia microbiana, filtración, luz ultravioleta y conservación a 70 – 80°C². En relación a esto último, se ha establecido que las pseudomonaceas comunes no pueden crecer a temperaturas > a 45°C. Además los sistemas de agua farmacéuticos que se mantienen a altas temperaturas, cercanas o por sobre las temperaturas utilizadas para los procesos de pasteurización, logran erradicar todas las bacterias mesófilas vegetativas dentro de 30 minutos¹⁷. Es decir, se logran eliminar todas aquellas bacterias que crecen bien en un margen intermedio de temperatura (20 a 45°C)¹⁸.

Debido a esto, se ha establecido que el agua purificada que cumple con las características establecidas en monografías oficiales como la farmacopea BP, debe hervirse y enfriarse inmediatamente antes de su uso para destruir cualquier microorganismo vegetativo que pudiera estar presente².

Pruebas microbiológicas realizadas al agua purificada en Farminindustria S.A.

Para la realización de las pruebas microbiológicas que se exigen al agua purificada, las muestras se deben tomar según P.O.S CC – PMB – 003 (Muestreo de Aguas para Control Microbiológico) y la siembra de las muestras de agua en

los medios de cultivo se lleva a cabo según P.O.S – CC PMB – 004 (Siembra de agua para control microbiológico), en el área de siembra estéril de la Sección de Microbiología, perteneciente al Departamento de Control de Calidad.

Pruebas	Criterios de aceptación
Recuento total aerobios (RTA)	< 50 UFC/mL
<i>Pseudomonas</i>	Ausentes
Coliformes	Ausentes

TABLA 4: PRUEBAS MICROBIOLOGICAS QUE SE LE REALIZAN AL AGUA PURIFICADA EN FARMINDUSTRIA S.A. Y CRITERIOS DE ACEPTACION ESTABLECIDOS.

Todos los análisis microbiológicos ya sean cuantitativos y cualitativos, implican la filtración por membrana de un determinado volumen de la muestra de agua purificada.

El proceso de filtración por membrana se lleva a cabo bajo cámara de flujo laminar en una unidad de filtración consistente en cámaras Millipore™ provistas de un filtro de 0,2 µm, el cual permite que en el interior de éstas exista aire estéril. Un volumen conocido de la muestra se hace pasar por un filtro de membrana que suele ser de acetato/nitrato de celulosa con poros de tamaño suficiente para retener a las bacterias (0,2 a 0,45 µm). Se elimina el filtrado y a continuación la membrana se lava con peptona como medio de enriquecimiento, y se coloca sobre la superficie de agar de una placa de petri con la parte que contiene los microorganismos hacia arriba. Se incuba, sin invertirla y cuidando de que no queden burbujas de aire entre la membrana y el agar. Durante la incubación, las

bacterias extraen los elementos nutritivos a través de la membrana y forman colonias que pueden contarse².

De acuerdo con lo que se señala en la USP 27, se debe destacar que en la monografía para agua purificada no se incluyen límites microbiológicos específicos, de hecho en la guía para inspecciones de laboratorios de control de calidad farmacéutica de la FDA, para inspección de sistemas de agua de alta pureza, se establece que las especificaciones microbianas para los sistemas de agua purificada no son claras. De alguna manera esto se ha hecho a propósito ya que muchas de las actuales técnicas microbiológicas disponibles requieren al menos de 48 horas para obtener resultados definitivos. Para ese entonces el agua a partir de la cual se tomó la muestra ya ha sido utilizada en el proceso de producción. Cualquier falla en conseguir las especificaciones requerirá rechazar el lote de producción, y este no es el propósito de establecer límites de alerta y límites de acción⁴.

El establecimiento de directrices microbiológicas cuantitativas para el agua de uso farmacéutico se realiza porque tales lineamientos permitirán establecer procedimientos que se implementarán ante el eventual caso de obtener valores significativamente por sobre los límites y de esta forma asegurar que el sistema de agua esté bajo control. Todo límite de acción establecido dependerá del sistema de agua purificada general y el procesamiento adicional del producto acabado, así como su uso¹⁹. De todas maneras y de acuerdo con lo que se especifica en la guía para inspecciones de laboratorios de control de calidad farmacéutica, es más significativo el contaminante específico que el número¹⁹.

Los organismos existen en un sistema de agua flotando libremente o adheridos a las paredes de los tubos y los tanques. Cuando están fijos a las paredes se conocen como biopelículas y continuamente desechan organismos. Por lo tanto, la contaminación no está distribuida de manera uniforme en el sistema y es posible que la muestra no sea representativa del tipo y nivel de contaminación. Un recuento de 10 UFC/mL en una muestra y de 100 o aún 1000 UFC/mL en una muestra posterior no sería irreal¹⁹. Las bacterias incluidas dentro de una biopelícula, son por lo general más resistentes a la acción de agentes antimicrobianos que las bacterias planctónicas²⁰. Estas biopelículas son muy difíciles de penetrar usando agentes sanitizantes típicos. Ellas incluso se convierten en fuentes de recontaminación cuando las sanitizaciones no logran remover completamente la biopelícula. Una sola rutina de sanitización comúnmente solo afecta la capa más externa de la biopelícula, de manera que las bacterias viables que se encuentran en las capas profundas rápidamente recontaminan el sistema y altos niveles de bacterias se observarán nuevamente dentro de pocos días²¹.

Por lo tanto, el establecimiento del nivel de contaminación permitido en un sistema de agua de alta pureza utilizado en la fabricación de un producto no estéril requiere de un entendimiento del uso del producto, la formulación (sistema preservante) y el proceso de fabricación. La USP ofrece algunas pautas en su monografía sobre atributos microbiológicos de productos no estériles. Señala que “se deberá evaluar el significado de los microorganismos en los productos

farmacéuticos no estériles en términos del uso del producto, la naturaleza del producto y el posible daño al usuario”. Por lo tanto, no sólo los organismos indicadores que figuran en algunas de las monografías específicas presentan problemas. Es responsabilidad de cada fabricante evaluar su producto, la forma en que se fabrica y establecer un nivel de acción aceptable para la contaminación, a no exceder el máximo, para el sistema de agua, sobre la base del producto de mayor riesgo fabricado con el agua¹⁹.

Los límites de alerta y de acción se diferencian de los parámetros de proceso y de las especificaciones de producto, en que ellos son utilizados para el monitoreo y control en vez de tomar decisiones de aceptación o rechazo.

La USP 27 establece como un apropiado nivel de acción para el agua purificada un valor de 100 UFC/mL. Además, se considera que los microorganismos gram negativos no se excluyen de las aguas utilizadas como ingredientes. La razón de esto es que dichos microorganismos son propios de un ambiente acuoso, y su exclusión podría requerir procesos de esterilización difíciles de realizar en muchos escenarios de manufactura. Sin embargo, existen situaciones en que podrían no ser tolerados: en productos tópicos y en algunas formas de dosificación oral⁴.

Puesto que en Farminindustria S.A. se emplea un método de purificación del agua utilizando resinas de intercambio iónico, se debe tener en cuenta, que las columnas de resinas retienen fosfatos y restos orgánicos. Solas o combinadas, estas sustancias pueden servir como medios de cultivo para microorganismos. Se ha observado que en un agua desionizada con 90 microorganismos/mL la

contaminación aumenta a 10^6 microorganismos/mL después de 24 horas de conservación⁶. Por lo tanto se ha demostrado que el agua purificada es una fuente típica de microorganismos en la que, durante su uso, la columna de intercambio de iones puede contaminarse a partir del agua que pasa por ella y los microorganismos que quedan atrapados se multiplican con gran rapidez, produciendo recuentos elevados en el agua de salida². Las *Pseudomonas* pueden eliminarse parcialmente de las columnas mediante la recarga, pero una solución de formaldehído al 0,25% destruye a la mayoría de las bacterias. La columna debe lavarse cuidadosamente y luego evaluarse para comprobar la ausencia de aldehído antes de utilizarla para generar agua desionizada⁶. De todas maneras si el lecho desionizante se regenera de forma regular, será posible mantener un patrón microbiológico aceptable en el agua desionizada².

1.8 Sanitización del sistema de obtención de agua purificada en Farindustria S.A.

Para lograr mantener bajo control el bioburden en el sistema de agua purificada, se llevan a cabo métodos de sanitización físicos y químicos para el estanque de almacenamiento y las tuberías de distribución de agua purificada a la planta.

1.8.1 Sanitización física.

El método físico de sanitización consiste en hacer circular vapor proveniente de las calderas a través de las tuberías de la planta y el estanque. El

proceso se inicia en la planta de producción y finaliza en el estanque ubicado en la sala del equipo desmineralizador. El proceso dura aproximadamente una hora y media y se utilizan unos 1000 L de agua desmineralizada nueva para el enjuague posterior del estanque y red. La sanitización se inicia específicamente en la sección de líquidos por donde se ingresa el vapor hacia las tuberías de distribución de acero inoxidable. El procedimiento consiste en ir abriendo cada una de las llaves de salida para el agua purificada ubicadas en las distintas secciones de producción con el fin de que el vapor salga por ellas. Se debe abrir una sola llave a la vez y seguir un orden establecido, que corresponde a la ruta que sigue el agua purificada entre la sala del desmineralizador y la planta de producción y empaque. Cada una de las salidas se deja abierta durante un período de 5 minutos. La sanitización con vapor se realiza cada 15 días, y solo se interrumpe en caso de existir un alto recuento de aerobios o bien la presencia de coliformes o *Pseudomonas* en las muestras de agua purificada. Tanto la frecuencia de sanitización como la forma de llevar a cabo el procedimiento, se encuentran establecidos en el procedimiento de operación estándar P.O.S PROD – 025 (Sanitización de la red de agua desmineralizada con vapor). Aun cuando los métodos de sanitización térmica controlan el desarrollo de biopelículas de microorganismos, son menos eficientes para remover las biopelículas ya establecidas⁴.

1.8.2 Sanitización química.

Los métodos químicos comúnmente utilizan agentes oxidantes tales como los compuestos halogenados, peróxido de hidrógeno o ácido peracético. Los compuestos halogenados son sanitizantes efectivos pero son difíciles de eliminar del sistema y tienden a dejar las biopelículas intactas⁴. La sanitización química que se lleva a cabo en Farminindustria S.A. consiste en hacer circular por las tuberías de distribución y por el estanque, 10 litros de una solución de cloramina, constituida por hipoclorito de sodio al 9% y amoníaco concentrado al 2,5% en agua desmineralizada. Las cloraminas son aminas, amidas o imidas inestables en solución acuosa, por lo que de esta manera liberan el cloro²².

El uso de compuestos de cloro orgánico es un método alternativo para lograr la liberación lenta del cloro. La elevada reactividad química del cloro hace que sea letal para las bacterias, hongos y virus y, en cierta medida, también para las esporas. Este posee una actividad óptima a pH ácido de alrededor de 5².

Para la sanitización que se lleva a cabo en Farminindustria S.A., la cloramina se deja escurrir por las paredes del estanque de acumulación permitiendo que actúe por unos minutos y se procede a distribuir por las cañerías hacia producción dejando actuar la cloramina dentro de las tuberías. Seguidamente, se procede a enjuagar el estanque y red con agua desionizada nueva; este proceso toma aproximadamente 3,5 h, y consume mucha más agua para enjuague que el método con vapor, aproximadamente 2500 – 3000 L. Para esta sanitización, el estanque, a diferencia de la sanitización física, corresponde al primer punto en ser sanitizado.

La frecuencia de la sanitización con cloramina es semanal, y al igual que con una sanitización con vapor, solo se interrumpe en caso de existir un alto recuento de aerobios o bien ante la presencia de coliformes o pseudomonas en las muestras de agua purificada. Tanto la frecuencia de sanitización como la forma de llevar a cabo el procedimiento se encuentran establecidas en el procedimiento de operación estándar PROD – PO - 005 (Sanitización del estanque de almacenamiento de agua desmineralizada y de la red de cañerías de agua desmineralizada).

Una vez realizado el enjuague posterior a una sanitización de la red y el estanque con cloramina, se deben tomar muestras de agua purificada para medir trazas de cloramina. La cuantificación de cloro libre y cloramina inorgánica en solución acuosa se puede efectuar por espectroscopia UV – visible²³.

Según lo establece la USP 27, las etapas de una sanitización requieren ser validadas para demostrar la capacidad de reducción y mantención de la contaminación microbiológica en niveles aceptables⁴. Tomando esto en consideración, durante el proceso de validación a implementar, se continuará con un proceso de sanitización con vapor con una frecuencia quincenal, por lo que se permitirá demostrar además el período de eficacia de esta sanitización. Se debe tener en cuenta que la frecuencia de sanitización está generalmente dictada por los resultados del monitoreo del sistema⁴.

Cabe destacar que los dos métodos de sanitización antes mencionados solo involucran al sistema de cañerías de distribución en la planta y al estanque de

acumulación de la sala de aguas, pero ninguno de ellos considera al equipo desionizador.

1.8.3 Proceso de sanitización del equipo desmineralizador.

Para este último equipo, existe un método químico de sanitización en base a formalina. El procedimiento de sanitización consiste en hacer pasar por la columna aniónica 100 L de una solución de formalina al 36%, mientras que por la columna catiónica se hace circular 50 L de la misma solución. En ambos casos una vez finalizado el pasaje de la solución de formalina, se deben enjuagar las resinas contenidas en las columnas con 50 L de agua y dejar reposar por 12 horas (toda la noche). Posterior a esto, para poner en funcionamiento el equipo, éste se enjuaga como servicio normal con 4.000 L de agua desmineralizada. Esta actividad de sanitización se encuentra establecida en el procedimiento de operación estándar Mant – 005 (Sanitización equipo desionizador) y la frecuencia con que se realiza este método de sanitización es anual.

1.8.4 Proceso de sanitización de estanques de agua potable.

Otras unidades sobre las cuales se realiza sanitización, corresponden a los estanques de acopio elevados de 15 m³, estos son los primeros puntos donde se recibe el agua potable proveniente de la red pública. Para la sanitización de esta unidad en primer lugar se procede a vaciar completamente el estanque y luego se realiza la limpieza de su cara interna; posteriormente se enjuaga y se elimina toda el agua de enjuague. Una vez realizado todo lo anterior, se procede a efectuar la

sanitización química llenando el estanque con agua y adicionando 5 L de solución de hipoclorito de sodio al 30%. Finalmente se enjuaga el estanque con un volumen de 15 m³ de agua aproximadamente fraccionada en 4 porciones o las veces que sea necesario hasta eliminar cualquier traza de cloro. Esta actividad de sanitización se encuentra establecida en el procedimiento operativo estándar Mant – 107 (Limpieza y sanitización estanque 15 m³) y se realiza con una frecuencia anual.

Para sanitizar el estanque de 60 m³ se utilizan 30 L de una solución de hipoclorito de sodio al 30%. Tanto la limpieza previa a la sanitización, como el proceso de enjuague se realizan de igual manera que para los estanques de 15 m³, salvo que para el enjuague se utilizan 60 m³ de agua. Esta actividad de sanitización se encuentra establecida en el procedimiento operativo estándar Mant – 086 - 2 (Sanitización estanque 60 m³) y se realiza con una frecuencia anual.

Se ha establecido que el único método efectivo para sanitizar un sistema de agua purificada, es incrementando la temperatura del agua a valores por sobre los 80° C, o en su defecto, sanitizar el sistema con vapor puro USP²⁴.

1.9 Consideraciones para el programa de validación del sistema de obtención de agua desionizada de Farminindustria S.A.

1.9.1 Administración de la calidad en la industria farmacéutica: filosofía y elementos esenciales.

En la industria farmacéutica en general, la administración de la calidad comúnmente se define como el aspecto de la función administrativa que determina e implementa las políticas de calidad, por ejemplo, todas las intenciones y directrices de una organización en relación con la calidad, formalmente expresadas y autorizadas por el administrador²⁵.

Los elementos básicos de la administración de la calidad son²⁵:

- Una apropiada infraestructura o un “sistema de calidad”, que cumpla con la estructura organizacional, procedimientos, procesos y recursos.
- Acciones sistemáticas necesarias para asegurar con una adecuada confianza que un producto (o servicio) cumplirá los requerimientos preestablecidos de calidad. La totalidad de estas acciones se denomina “aseguramiento de la calidad”.
- Dentro de una organización, el aseguramiento de la calidad sirve como una herramienta administrativa.

Los conceptos de aseguramiento de la calidad, GMP y control de calidad son aspectos interrelacionados de administración de la calidad²⁵.

1.9.2 Aseguramiento de la calidad.

El “aseguramiento de la calidad” es un concepto amplio que cubre todos los aspectos que de manera individual o colectiva influyen la calidad de un producto²⁵. Es la totalidad de los acuerdos hechos con el objeto de asegurar que los productos farmacéuticos son de la calidad requerida para su uso intentado²⁵.

Por esta razón, el aseguramiento de la calidad incorpora las GMP y otros factores, incluyendo aquellos que están fuera del alcance de este trabajo tales como diseño de productos y desarrollo²⁵.

Un sistema de aseguramiento de la calidad apropiado para la manufactura de productos farmacéuticos debería asegurar que:

- Los productos farmacéuticos son diseñados y desarrollados de manera que consideran los requerimientos de las GMP y otros códigos asociados.
- Las operaciones de control y producción se encuentran claramente especificadas en forma escrita y los requerimientos GMP son adoptados.
- Las responsabilidades administrativas se encuentran claramente especificadas en las descripciones de trabajo.
- Se encuentran establecidas directrices para la manufactura, provisión y uso correcto de las materias primas y material de empaque.
- Se llevan a cabo todos los controles necesarios en las materias primas, productos intermedios, y productos a granel así como también otros controles en proceso, calibraciones y validaciones.
- El producto terminado es correctamente procesado y chequeado, de acuerdo con los procedimientos definidos.

- Los productos farmacéuticos no pueden expendirse sin que se certifique que cada lote de producción ha sido producido y controlado de acuerdo con las autorizaciones de mercado y otras regulaciones relevantes a la producción.
- Haya planes que aseguren que los productos farmacéuticos se almacenen, distribuyan y subsecuentemente se manejen de manera que la calidad se mantenga durante su vida útil.
- Que existan procedimientos de autoinspección y/o auditorias de calidad que regularmente revele la efectividad y aplicabilidad del sistema de aseguramiento de la calidad.
- Que se conozcan desviaciones e investigarlas y registrarlas.
- Que haya un sistema que apruebe cambios que puedan tener un impacto en la calidad del producto.
- Que se lleven a cabo evaluaciones con regularidad para la calidad de los productos farmacéuticos verificando la consistencia en los procesos y su mejoramiento continuo.

Conseguir los objetivos de calidad es responsabilidad de quien administra la calidad y requiere de la participación y creación de un staff en muchas secciones diferentes y a todos los niveles dentro de la compañía, proveedores, y distribuidores.

1.9.3 Buenas Prácticas de manufactura (GMP) para los productos farmacéuticos.

Las Buenas Prácticas de Manufactura, cuyas siglas en inglés corresponden a GMP (Good Manufacturing Practices), es la parte del aseguramiento de la calidad que asegura que los productos son consistentemente producidos y controlados de acuerdo con los estándares de calidad apropiados para su propósito de uso y requeridos para ser comercializados²⁵.

Las GMP apuntan básicamente a disminuir los riesgos inherentes a cualquier producción farmacéutica.

Las GMP regulan:

- Que todos los procesos estén claramente definidos, sistemáticamente revisados a la luz de la experiencia, y demuestren ser capaces de que la fabricación de productos farmacéuticos con la calidad que se requiere para cumplir con las especificaciones, sea de manera consistente.
- Que se lleven a cabo calificaciones y validaciones.
- Que se proporcionen todos los recursos necesarios, entre los que destacan: personal calificado y entrenado, adecuado espacio, instalaciones, equipos y servicios.
- Que las instrucciones y procedimientos se escriban de manera clara y en un lenguaje no ambiguo.
- Que haya operarios que se encuentren entrenados para ejecutar los procesos.

- La realización de registros de manufactura para demostrar que todas las etapas requeridas por los procedimientos definidos e instrucciones han sido ejecutadas.
- Un apropiado almacenamiento y distribución de los productos.
- Que un sistema es capaz de localizar cualquier lote de producción que sale a la venta.
- Que las quejas sobre los productos comercializados deben ser examinadas, investigadas las causas de los defectos en la calidad, y tomadas las medidas apropiadas para prevenir la recurrencia.

1.10 Calificación y validación.

De acuerdo con las GMP, cada compañía farmacéutica debería identificar qué trabajos de calificación y validación se requieren para probar que los aspectos críticos de las operaciones particulares son controladas²⁵.

Los elementos claves de un programa de calificación y validación de una compañía deberían ser claramente definidos y documentados en un plan maestro de validación²⁵.

La calificación y validación debería proporcionar evidencia documentada que:

- Las instalaciones, servicios de apoyo, equipos y procesos han sido diseñados de acuerdo con los requerimientos GMP (calificación de diseño o DQ).

- Que las instalaciones, servicios de apoyo y equipos han sido contruidos de acuerdo a sus especificaciones de diseño (calificación de instalación o IQ).
- Que las instalaciones, servicios de apoyo, equipos operan de acuerdo a sus especificaciones de diseño (calificación de operación OQ).
- Que un proceso específico producirá consistentemente un producto que reúna sus especificaciones predeterminadas y sus atributos de calidad (proceso de validación, o PV, también llamado calificación de desempeño, o PQ).

Otras consideraciones generales en relación los procesos de calificación y validación son:

- Cualquier aspecto de las operaciones que incluya cambios específicos a las instalaciones, servicios, equipos o procesos, que puedan afectar la calidad del producto, directa o indirectamente, deberían ser calificados y validados.
- La calificación y validación no deben ser considerados como ejercicios que se llevan a cabo una sola vez. Por el contrario, se considera un proceso continuo basado en una revisión anual.
- Las acciones para mantener un continuo estado de validación debería de establecerse en la documentación relevante para la compañía, tal como el manual de calidad o el plan maestro de validación.
- La responsabilidad para las validaciones deben ser claramente definidas.
- Los estudios de validación son una parte esencial de las GMP y deben ser conducidos de acuerdo con protocolos predefinidos y aprobados.

- Un reporte escrito que resuma los resultados registrados y las conclusiones alcanzadas debería ser preparado y almacenado.
- Los procesos y procedimientos deben establecerse sobre la base de los resultados de la validación desarrollada.
- Es de crítica importancia que una atención particular se merecen las validaciones para métodos analíticos, sistemas automatizados y procedimientos de limpieza.

Los métodos de manufactura de productos farmacéuticos (medicamentos), pueden ser estimados como procesos, que deben **demostrar consistencia y reproducibilidad** en la elaboración de unidades, que cumplan con los requerimientos establecidos para el producto (por exigencia interna), por textos oficiales o establecidos por la entidad regulatoria pertinente. Dicha demostración, debe establecerse como un proceso documentado que conduzca a obtener la evidencia necesaria para establecer que el proceso se encuentra bajo control y que los productos elaborados, siguiendo las indicaciones establecidas, cumplen con los requerimientos de calidad²⁶.

1.11 Conceptos de validación y aplicaciones regulatorias.

El proceso de estudio bajo el cual se logra demostrar eficiencia, efectividad y reproducibilidad de los métodos establecidos para la producción, es lo que se denomina **validación**²⁶.

El proceso de validación se define como el establecimiento de pruebas documentadas que aportan un alto grado de seguridad de que un proceso

planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificados y sus atributos de calidad. Una vez que el sistema o proceso se ha validado, cabe prever que permanezca bajo control, siempre y cuando no se hagan cambios en el mismo.

La validación es un concepto de reciente inserción en el mundo productivo farmacéutico y tiene varias definiciones, dependiendo del organismo emisor. A continuación se presenta una tabla en la cual se definen distintos conceptos para el término validación, dependiendo del organismo emisor²⁶.

La calificación y validación puede realizarse a partir una variedad de formas aceptables. Cada compañía puede tener una metodología preferida¹⁰.

Emisión	Concepto
DS 1876/1995 y sus modificaciones “Reglamento del Sistema Nacional de control de productos farmacéuticos y alimentos de uso médico”.	Proceso por el cual se comprueba con documentos que cualquier material, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control, logra los resultados esperados para los cuales se destina, dentro de los límites establecidos.
FDA	Es el establecimiento de una evidencia documentada que suministra un alto grado de seguridad, de que un proceso en específico elaborará en forma permanente un producto que cumple unas características y especificaciones de calidad predeterminada.
OMS (Informe 32)	Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las PAF y deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. Debe prepararse y archivarse un informe escrito que resuma los resultados y conclusiones registradas.
Organización Europea para la calidad	Un programa formal que demuestre que un producto en específico puede ser manufacturado por el proceso diseñado en forma confiable.
Definición actual (BPM)	Evidencia documentada que provea un alto grado de certeza que un proceso específico consistentemente genere un producto que alcance una calidad predeterminada.
Definición ISO 9000 (2000)	Confirmación y aporte de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos particulares para un uso específico previsto (2.8.5 ISO 9000). 7.5.5 ISO 9001: Validación de los procesos: “La organización debe validar cualquier proceso en el cual la salida resultante no pueda ser verificada por medio de una medición o seguimiento posterior”.

TABLA 5: CONCEPTOS PARA EL TERMINO VALIDACION, SEGUN EL ORGANISMO EMISOR²⁶.

Todas las definiciones, concuerdan en un punto central, que es el **establecimiento de un programa documentado que permita establecer confiabilidad en el proceso de producción farmacéutica**, desde los controles de materias primas, los procesos de manufactura propiamente tal hasta los procesos de envasado²⁶.

La validación es una de las prácticas que más fuerza ha tomado en los últimos años en las industrias de medicamentos y alimentos, donde se está buscando un **aseguramiento total de los procesos** en lugar de una rutina de análisis de laboratorio para evaluar lote a lote²⁷.

1.12 Enfoque del ciclo de vida.

La validación es una actividad que no se puede resumir solo a pruebas, sino que debe ser parte integral de toda la vida de un proceso o sistema, desde su diseño hasta la operación del sistema como tal. El enfoque del ciclo de vida establece tres grandes etapas en la validación de un proceso o sistema²⁷:

- **Diseño:** En esta etapa se debe contestar la pregunta: ¿Qué se supone que hará el sistema y como lo hará?
- **Pruebas:** En esta etapa se debe contestar la pregunta: ¿Esta el sistema conforme con el diseño y hace lo que debe hacer?
- **Mantenimiento:** Es la etapa más larga de la validación y al mismo tiempo la más olvidada. Consiste en mantener bajo control un sistema una vez que ha sido retado y contesta las siguientes preguntas: ¿Está el sistema desempeñándose de acuerdo a las expectativas?, ¿Se requiere devolver a

las otras dos etapas del ciclo por cambios en las condiciones o necesidades?

1.13 Componentes del estudio de validación.

1.13.1 Etapa de calificación.

Calificación de diseño (DQ)

Es un protocolo que permite chequear que los componentes, equipos e instrumentación se encuentran diseñados apropiadamente de acuerdo con los requerimientos GMP¹⁰.

Calificación de instalación (IQ)

Es un protocolo que permite chequear que los componentes, equipos e instrumentación se encuentran instalados apropiadamente de acuerdo con los documentos de diseño¹⁰.

Calificación operativa (OQ)

Es un protocolo que permite chequear que los componentes, equipos e instrumentación operan de acuerdo con las especificaciones de diseño¹⁰.

1.13.2 Etapa de validación.

Calificación de desempeño (PQ) o proceso de validación (PV)

Permite demostrar que un proceso producirá consistentemente un producto que cumpla con las especificaciones predeterminadas y los atributos de calidad¹⁰.

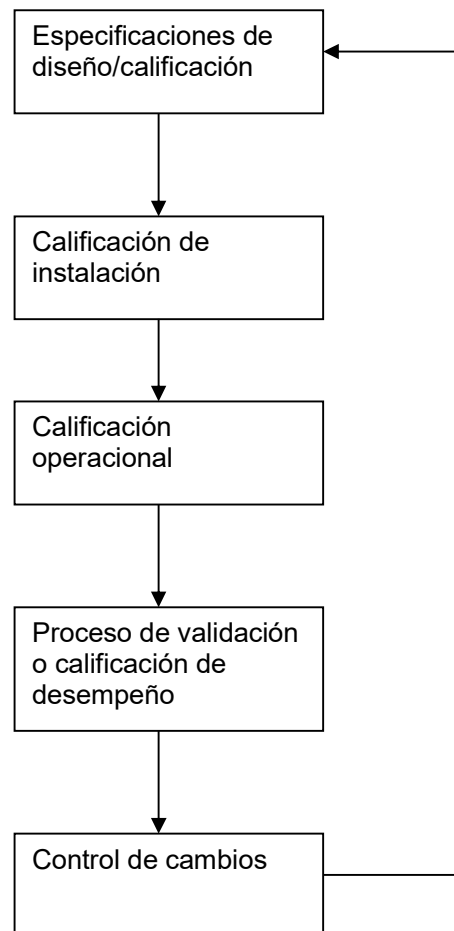


FIGURA 2: INTERRELACION ENTRE CALIFICACION Y VALIDACION¹⁰.

1.14 Documentación necesaria para la validación.

1.14.1 Plan Maestro de Validación (PMV).

La validación en general requiere de una meticulosa preparación y una cuidadosa planificación de las varias etapas del proceso¹⁰. La validación se caracteriza por:

- Alcance multidisciplinario.
- Planificación rigurosa del tiempo.

- Alto costo.

Los factores citados anteriormente requieren de una buena organización y una estructuración que sea adecuadamente descrita en un plan maestro de validación (PMV)¹⁰.

El plan maestro de validación debería presentar una revisión de la operación completa de validación, su estructura organizacional, su contenido y planificación¹⁰.

Un plan maestro de validación ayuda a:

- Conocer que es lo que involucra el programa de validación en relación a tiempo, personas y dinero.
- Conocer las necesidades para los programas de validación.
- Conocer las responsabilidades.

Además ayuda a los inspectores GMP a:

Conocer los alcances de la firma en relación a la validación, así como la puesta en marcha y organización de todas las actividades de validación.

Un plan maestro de validación es un documento que resume la filosofía completa de la firma, intenciones y alcances a ser usados para establecer adecuación al desempeño¹⁰.

Un plan maestro de validación presenta el siguiente formato y contenido:

- Introducción.
- Estructura organizacional para todas las actividades de validación.
- Descripción de la planta, procesos y productos.
- Consideraciones específicas de procesos.

- Lista de productos, procesos y sistemas a ser validados.
- Criterios de aceptación.
- Formato para la documentación.
- P.O.S que se requieren.
- Planificación de actividades.
- Control de cambios.

1.14.2 Protocolos de validación.

Los protocolos de validación establecen y especifican las evaluaciones que se deben realizar sobre los componentes a validar. Estos documentos consideran a modo de introducción una breve descripción del equipo, del sistema o proceso a validar. Junto con esto, éstos deben considerar los puntos para el muestreo y establecer además el formato para el registro de los resultados.

1.14.3 Informes de validación.

En estos documentos se registran los resultados y se incluyen todos los cálculos realizados así como tratamientos estadísticos si es que fuese necesario. También se incluye la interpretación y discusión de los resultados obtenidos y finalmente las conclusiones que determinan si lo evaluado cumple o no con las especificaciones predeterminadas y por ende así conocer si se considera o no apropiadamente validado.

1.15 Tipos de validación y revalidación.

La validación que se desee llevar a cabo puede ser del tipo retrospectiva, concurrente o prospectiva. La fase prospectiva permite confirmar que los procesos críticos se llevan a cabo dentro de los parámetros operativos establecidos. Mientras que las validaciones de tipo concurrente y retrospectiva se realizan para demostrar la reproducibilidad de un sistema y si éste presenta o no, variaciones a través del tiempo⁴.

Para este trabajo se implementará una validación de tipo prospectiva, la cual es recomendada para sistemas de agua⁷.

Toda modificación que se realice sobre un sistema o proceso debe ser justificada mediante la implementación de un **programa de control de cambios**, y que muestre de qué forma el cambio repercute en las operaciones posteriores²⁸. Si sobre un sistema, proceso o equipo se efectúan cambios significativos, estos deben ser **revalidados**²⁸.

Respecto de la revalidación no existe una definición clara, al menos en el aspecto regulatorio, sin embargo, puede estimarse, como el proceso que permite sustentar la validez de cambios generados en los procesos productivos o la confirmación de las condiciones productivas ya determinadas²⁶. La FDA establece, en sus guías de validación, al referirse a los sistemas de aseguramiento de la calidad, que se requiere de un estudio de revalidación cuando existen cambios en los envases (asumiendo que se refiere al envase primario), formulación, equipos o procesos, que puedan impactar en la efectividad o características del producto y siempre que haya cambios en las características del producto²⁶.

1.16 Conceptualización de la validación en Farminindustria S.A.

El comité de validación de la empresa ha determinado los siguientes criterios de aplicación de los procesos de calificación y validación²⁶.

Actividad	Aplicación	Criterio
Calificación de diseño.	Equipos de manufactura e instrumentos de control de calidad nuevos.	En compra de equipos, instrumentos ó dispositivos nuevos.
Calificación de instalación.	Equipos de manufactura e instrumentos de control de calidad tanto nuevos como antiguos.	A equipos/instrumentos de planta.
Calificación de desempeño.	Aplicable a equipo de manufactura principalmente.	Definir la reproducibilidad y confiabilidad de los parámetros operacionales.
Recalificación.	Equipos con mantención mayor o con dispositivos de control nuevos.	Aplicable en casos de mantención/repación que implique el cambio de piezas claves.
Validación (en general).	Aplicable a proceso de manufactura de medicamentos, métodos analíticos y procedimientos de limpieza en la planta.	Evidenciar científicamente que los procesos establecidos para una manufactura, control de calidad o procedimiento de limpieza; cumplen con los requerimientos de reproducibilidad y confiabilidad.

TABLA 6: CRITERIOS DE APLICACION DE LOS PROCESOS DE CALIFICACION Y VALIDACION²⁶.

Para el caso de Farminindustria S.A. el grupo de aseguramiento de la calidad, ha determinado, emplear los conceptos establecidos por el DS 1876 y la Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la industria

farmacéutica; para establecer los lineamientos de los procesos de validación, generados al interior de los procesos productivos²⁶.

1.17 Organización.

Las actividades de validación (entendiéndose por tal: calificaciones, validaciones y revalidaciones) son efectuadas por el Comité de Validaciones, estamento interno de la empresa encargado de²⁶:

- Establecer los requerimientos de procesos de calificación, validación y revalidación.
- Establecer los puntos críticos de los sistemas, procesos, procedimientos y métodos de planta.
- Analizar y establecer los criterios para las actividades de calificación, validación y revalidación.
- Determinar los procedimientos, criterios de aceptación y documentos para las actividades.
- Evaluar los resultados de los procesos de calificación, validación y revalidación.
- Evaluar el impacto de cambios en los procesos, procedimientos o métodos de la planta, en la calidad de los productos.

El comité está formado por:

- 1) Gerente de planta.
- 2) Gerente de Control de Calidad.
- 3) Gerente de Aseguramiento de la Calidad.

4) Jefe de Mantenición.

5) Otros integrantes: personal interno o externo, que pueda apoyar en las actividades de calificación/validación.

La tabla 7 especifica las responsabilidades y actividades de cada integrante del comité.

Cargo	Responsabilidades
Director de actividades.	Este cargo rotará entre los gerentes técnicos. Encargado de convocar a reuniones y llevar registros.
Gerente de Planta.	Encargado de controlar los procesos de planta, determinar requerimientos de calificación o validación, evaluar impacto de las mantenciones o reparaciones de equipos, informar de nuevos requerimientos regulatorios o corporativos.
Gerente de Control de Calidad.	Encargado de controlar los controles de calidad, determinar requerimientos de calificación o validación de su departamento.
Gerente de Garantía de la Calidad.	Debe coordinar los procesos de validación en términos de la generación de la documentación, realización de actividades y evaluación de resultados. Por otro lado, debe confeccionar procedimientos, formatos y bases de los procesos.
Jefe de Mantención.	Encargado de informar al comité las actividades de mantención/reparación/instalación de componentes en la planta. Colabora en el diseño y estrategia de calificación/validación.
Otros	Personal de apoyo en el análisis de los procesos. Colaboración en la preparación de documentación, propuesta de actividades y criterios de aplicación.

TABLA 7: RESPONSABILIDADES Y ACTIVIDADES DE LOS INTEGRANTES DEL COMITE DE VALIDACION²⁶.

1.18 Exigencias regulatorias.

En la Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la industria de productos farmacéuticos emitida por el Instituto de Salud Pública de

Chile (I.S.P), se indican las exigencias regulatorias para las validaciones. Estos alcances determinados por el organismo fiscalizador merecen una consideración especial, ya que en definitiva éste será el encargado de evaluar el sistema construido por cada empresa.

Esta guía para inspecciones permite verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Laboratorio, por lo que constituye una herramienta eficaz para el mejoramiento de la industria y, por lo tanto, de la calidad de sus productos²⁹.

La guía considera una serie de ítems a evaluar, para así conocer en que estado se encuentra la industria en relación al cumplimiento de las exigencias que en estos puntos se solicitan.

Dentro de los ítems relevantes para el desarrollo de este trabajo se encuentran:

- Garantía de Calidad.
- Instalaciones de agua.

Cada uno de estos ítems considera una pauta o planilla de evaluación. Específicamente en el punto de Garantía de Calidad, se encuentra el ítem de validación, mientras que en el punto correspondiente a las instalaciones de agua, se hallan los ítems relacionados con las instalaciones para: agua potable, agua purificada desionizada, agua purificada por osmosis reversa y agua para inyectables. Las planillas de evaluación para los ítems mencionados anteriormente se adjuntan como anexos (ver anexo 41).

1.19 Validación de sistemas de agua.

Los sistemas de obtención de agua purificada y de agua para inyectables se ubican comúnmente en las áreas mecánicas, se distribuyen a través de las instalaciones, y se encuentran disponibles con todos los otros servicios, tales como aire comprimido, nitrógeno, y agua de refrigeración. Estas características hacen que los sistemas de agua altamente purificada sean considerados solo como un servicio y no como un tradicional proceso para la producción farmacéutica. El agua producida formará parte de un producto farmacéutico final; por esta razón, debe ser validada por los estándares establecidos por la USP o por otras monografías oficiales. Estas características hace que los sistemas se consideren parte de un proceso farmacéutico tradicional³⁰.

Los sistemas de purificación, almacenamiento y distribución de aguas requieren de un apropiado período de monitoreo y observación. Comúnmente, se encuentran una serie de problemas en la mantención de la pureza química del agua purificada y del agua para inyectables. Sin embargo, es más difícil cumplir de manera consistente con los criterios de calidad microbiológicos establecidos. Un programa típico implica un muestreo intensivo diariamente y análisis de los puntos críticos del proceso por al menos un mes después de que los criterios operacionales han sido establecidos para cada punto de muestreo⁴.

Debido al conocido potencial de crecimiento microbiano en los sistemas de desionización, ultrafiltración y osmosis reversa utilizados para producir agua purificada, tales sistemas deben ser apropiadamente validados y chequeados. Apropriados métodos de control incluyen establecer especificaciones de calidad

para el agua y los correspondientes niveles de acción, por ejemplo: acciones correctivas cuando los niveles microbiológicos se exceden, y adecuados procedimientos de mantención tales como regeneraciones y sanitización/esterilización.

Se deberían establecer especificaciones apropiadas para la calidad química y microbiológica así como para llevar cabo análisis periódicos²⁵.

La siguiente figura representa gráficamente el ciclo de vida para la validación de un sistema típico de agua.

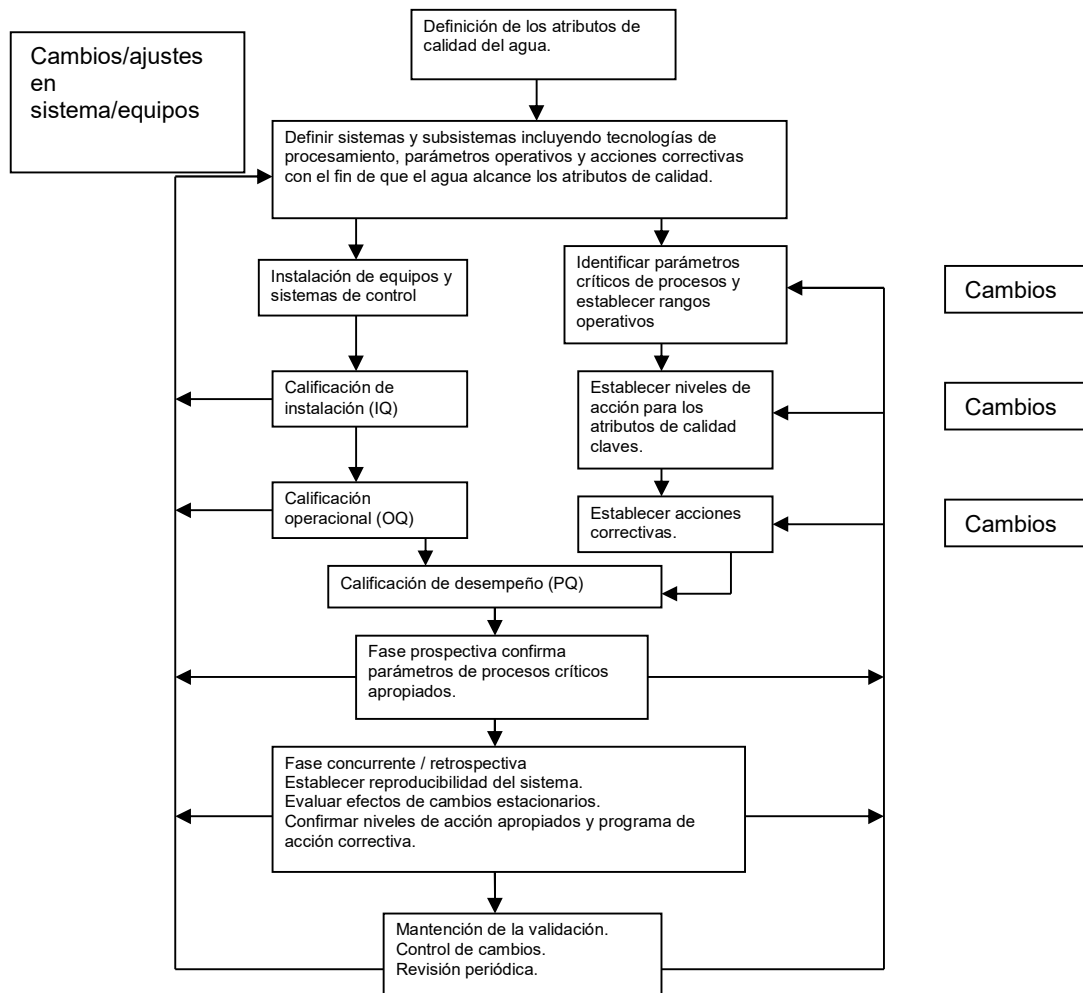


FIGURA 3: CICLO TÍPICO DE VALIDACION DE SISTEMAS DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO⁴.

El objetivo de la validación de un sistema de tratamiento de agua es conseguir el aseguramiento de la calidad para el agua purificada a utilizar en la

planta de producción y de esta forma garantizar de manera documentada y con un alto nivel de seguridad, que la obtención, mantenimiento y distribución del agua purificada se base en una correcta instalación y que trabaje de forma de que produzca una calidad de agua que cumpla con las especificaciones de monografías oficiales³.

Al ser el agua deionizada un insumo a utilizar en las producciones de líquidos no estériles, se considera necesaria la validación integral del sistema. Los sistemas de tratamiento de aguas deben estar sujetos a una planificada mantención y validación.

Dentro de la industria, el sistema de agua purificada cumple un rol crítico ya que ejerce un impacto directo sobre la calidad de los productos y en general en todas las operaciones. Por lo mismo, se considera la necesidad de contar con un plan de validación para este sistema, ya que la validación y calificación de sistemas de purificación, almacenamiento y distribución, son una parte fundamental de las GMP y forman una parte integral de las inspecciones de GMP³¹.

La validación del sistema de agua purificada considera la realización de pruebas diarias para la calidad fisicoquímica y microbiológica en puntos de verificación específicos, para asegurar que el sistema total esté funcionando correctamente y cumpliendo continuamente con su función prevista¹⁹.

La documentación necesaria para el proceso de validación deberá incluir una descripción del sistema junto con un plano. El dibujo deberá mostrar todos los

equipos del sistema desde la alimentación del agua hasta los puntos de uso. También, deberá indicar todos los puntos de muestreo y sus designaciones¹⁹.

Una vez verificados todos los equipos y tuberías por instalación correcta y funcionamiento según lo especificado, se puede comenzar con la fase inicial de la validación del sistema de agua¹⁹. Durante esta fase se elaborarán los parámetros operacionales y los procedimientos de limpieza /higienización y su frecuencia. Se establece que el muestreo deberá ser diario después de cada paso en el proceso de purificación y en cada punto de uso durante dos a cuatro semanas. El procedimiento de muestreo para los puntos de uso deberá reflejar la forma en la cual se ha de extraer el agua, según se encuentre establecido en el P.O.S respectivo. Al final del período de dos a cuatro semanas la empresa deberá haber elaborado sus P.O.S para la operación del sistema de agua¹⁹.

La segunda fase de la validación del sistema es demostrar que el sistema produce constantemente la calidad del agua deseada cuando se opera de acuerdo con los P.O.S. Se realiza el muestreo de la misma manera que en la fase inicial y durante el mismo período. Al final de esta fase los datos deberán demostrar que el sistema produce constantemente la calidad de agua deseada.

Una tercera y última fase de la validación está diseñada para demostrar que cuando se opera el sistema de agua según los P.O.S durante un largo período, produce constantemente agua de la calidad que se desea. Toda variación en la calidad del agua de alimentación que podría afectar la operación y en última instancia la calidad del agua, se detectará durante esta fase de la validación. Se realiza el muestreo según los procedimientos y las frecuencias de rutina. Se

completará la validación del sistema cuando la empresa tenga un año completo de datos¹⁹.

Aunque el susodicho régimen de validación no es la única manera en la cual se puede validar un sistema, contiene los elementos necesarios para la validación de un sistema de agua¹⁹. Primero, deberá haber datos para apoyar los P.O.S. Segundo, deberá haber datos que demuestren que los P.O.S son válidos y que el sistema es capaz de producir constantemente agua que cumple con las especificaciones deseadas¹⁹. Por último, deberá haber datos para demostrar que las variaciones estacionales en el agua de alimentación no tienen un efecto adverso en la operación del sistema o la calidad del agua¹⁹.

La última parte de la validación es la compilación de los datos, con todas las conclusiones en el informe final. El informe de validación final deberá estar firmado por las personas apropiadas responsables por la operación y la seguridad cualitativa del sistema de agua¹⁹.

2. Objetivos.

2.1 Objetivo general.

Validar, mediante la recopilación de antecedentes técnicos y la metodología adecuada, que el sistema de obtención de agua purificada produce agua que cumple con los atributos de calidad al menos superior a lo que establecen las farmacopeas.

2.2 Objetivos específicos.

- Investigar cada una de las etapas que forman parte de un plan de validación típico para sistemas de agua para uso farmacéutico.
- Revisar y analizar los procedimientos operativos estándares, protocolos e informes de calificación y validación para el sistema de obtención de agua purificada, desarrollados con anterioridad al inicio del presente trabajo.
- Revisar registros relacionados con los antecedentes históricos para la calidad fisicoquímica y microbiológica del agua purificada que se obtiene en Farminindustria S.A.
- Crear procedimientos operativos estándares y protocolos de calificación necesarios para llevar a cabo la validación y poder de esta manera dirigir las actividades a realizar.
- Redactar informes que sirvan de base para futuras auditorias en lo referente a la validación y calificación de procedimientos y equipos involucrados en el sistema de obtención de agua purificada en la industria farmacéutica.

3. Metodología.

La metodología considera la realización del trabajo de internado de acuerdo a las siguientes etapas:

Primera etapa: Considerará la recopilación y revisión de toda la documentación técnica disponible en la industria para los componentes del sistema de agua purificada. En esta primera etapa se realizará además, la compilación y revisión de P.O.S relacionados, así como también de toda la información que se necesita para llevar a cabo un plan de validación para sistemas de agua.

Inicialmente también se realizará un diagnóstico de la situación actual y una revisión del comportamiento histórico del sistema de agua.

Segunda etapa: En esta etapa se procederá a la redacción de procedimientos operativos estándares y de protocolos para la calificación de la instalación (IQ), calificación operativa (OQ) y calificación de desempeño o proceso de validación (PQ ó PV) con la finalidad de dirigir el proceso de validación a implementar.

Los protocolos serán estructurados de acuerdo a los siguientes acápites: introducción, objetivos, alcances, responsabilidad operativa-administrativa y documentación necesaria. Cada protocolo considerará una breve descripción del sistema a validar, incluyendo la diagramación del proceso de obtención de agua y de la disposición de los componentes en el sistema. Adicionalmente un plano de la planta de producción y empaque donde se destaquen los puntos que se seleccionarán para el muestreo del agua purificada en la etapa de calificación de desempeño. Para ello, se considerará un plan de muestreo que abarque los

puntos más críticos, los cuales serán seleccionados tomando como referencia el “Plan de Muestreo de Aguas de Farminindustria S.A.”

En esta etapa también se considerará la interpretación del modelo establecido para el sistema de obtención de agua purificada y los fundamentos para el nuevo lay-out de los componentes propuestos para realizar la validación del sistema. Específicamente, para el protocolo de calificación de desempeño se establecerá la frecuencia de muestreo para los puntos definidos, la duración del programa de validación, y se detallará el formato para el registro de los resultados que se obtendrán producto de la realización de las pruebas tanto fisicoquímicas como microbiológicas.

Tercera etapa: La última etapa consistirá en la implementación del proceso de validación. Este se dividirá en una primera fase de calificación para la instalación y operatividad de las unidades, que constituyen el sistema de agua purificada, con el fin de verificar la apropiada instalación de los componentes en el sistema, de acuerdo a lo que se establece en bibliografía para los requerimientos típicos de sistemas de obtención de agua purificada, y que las unidades operen dentro de sus especificaciones funcionales. Finalmente, en una segunda fase se ejecutará la calificación de desempeño o proceso de validación propiamente tal, que consistirá en la realización de pruebas fisicoquímicas y microbiológicas para determinar que el agua purificada obtenida cumpla de manera consistente con los valores de aceptación definidos en farmacopeas y otros documentos oficiales. Cabe destacar que en relación a la etapa de validación propiamente tal, se realizará lo que según la FDA corresponden a etapas iniciales para un proceso de validación de un

sistema de agua. Es decir, aquellas en que el muestreo se realiza por un período de dos a cuatro semanas para demostrar que el sistema produce constantemente la calidad del agua deseada cuando se opera según los P.O.S. Esta fase corresponde a lo que en la USP 27 se conoce como fase prospectiva de la validación de sistemas de agua. No se realizará lo que de acuerdo a la FDA corresponde a una última etapa para la validación propiamente tal, que consiste en demostrar que cuando se opera el sistema de agua según los P.O.S durante un largo período, se produce constantemente agua de la calidad deseada. Es decir, no se efectuará aquella etapa que permite demostrar que los cambios estacionales en el agua de alimentación tienen o no un efecto adverso sobre la operación del sistema, ya que para esto, se requiere de un año completo de datos. Esta etapa en la USP 27 corresponde a la de una validación concurrente.

3.1 Creación de procedimientos operativos estándares (P.O.S).

Los procedimientos operativos estándares son las instrucciones detalladas por escrito, creadas para entregar las pautas que permitan coordinar que las actividades del proceso de validación se desarrollen apropiadamente. Estos procedimientos fueron desarrollados según lo establecido en el P.O.S GC – POS – 001 (Estructura y definición de un P.O.S), correspondiente a la Gerencia de Garantía de la Calidad de Farminindustria S.A.

En la tabla 8 se mencionan y describen los P.O.S desarrollados e implementados:

Materia del P.O.S	Código	Sección
Operación del sistema de agua desmineralizada durante la validación.	P.O.S GC – VSA 001	Garantía de la calidad
Muestreo y análisis de agua desmineralizada durante la validación.	P.O.S GC – VSA 002	Control de calidad
Operación del sistema de agua desmineralizada.	P.O.S Mant – 105	Mantenimiento
Calibración resistivímetro Myron™ L 750 equipo desmineralizador.	P.O.S Mant – 013	Mantenimiento

TABLA 8: PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDARES REALIZADOS E IMPLEMENTADOS PARA EFECTUAR LA VALIDACION.

Según se establece, deben existir procedimientos operativos para operar el sistema de agua y permitir el desempeño de una rutina de mantenimiento y acciones correctivas, todo esto debería estar escrito, y ellos deberían definir aquellos puntos que requieren de una acción correctiva. Los procedimientos deberían además de encontrarse bien documentados, detallar las funciones de cada trabajo, asignar las responsabilidades para el desempeño de éstos, y describir cómo el trabajo se llevará a cabo.

3.2 Creación de protocolos.

Los protocolos de validación son importantes para asegurar que se recaben pruebas documentadas a fin de demostrar que un equipo, un sistema, un proceso

o un método se desempeña uniformemente en conformidad con el nivel especificado.

Un protocolo es un conjunto de instrucciones por escrito cuyo alcance es mayor que el de un procedimiento de operación normalizado.

Los protocolos presentan una **introducción común** la que proporciona una **descripción del sistema**, ya que éste se considera como un requerimiento básico para un documento de validación. También incluye un diagrama de flujo de componentes y procesos propios del sistema, junto con un diagrama descriptivo y un plano de la planta farmacéutica que indica los puntos de muestreo definidos para el proceso de validación.

Todos los protocolos desarrollados consideran además los siguientes puntos:

- Introducción.
- Objetivos.
- Alcance.
- Responsabilidad.

Además, el trabajo de internado considera la confección de los siguientes protocolos para la validación del sistema de obtención de agua purificada:

- **Protocolo de calificación de la instalación (IQ):** Este procedimiento deberá escribirse en relación con el equipo y los sistemas de importancia crucial en los procedimientos que se usen dentro de la planta. En el protocolo de IQ se consignará toda la información de identificación, la ubicación, los requisitos de servicios básicos y cualesquiera características

de seguridad del equipo. Se procederá a detallar el nombre, la descripción, los números de modelo e identificación, la ubicación, los requisitos de servicios básicos, las conexiones y toda medida de seguridad que sea preciso documentar. Se debe verificar que toda documentación de apoyo tales como planos y catálogos sean fácilmente localizables.

- **Protocolo de calificación operativa (OQ):** Este documento describe la información necesaria para aportar pruebas de que todos los componentes de un sistema o de un equipo funcionan según lo especificado. El documento incluirá una lista de los P.O.S sobre operación, mantenimiento y calibración, información sobre la capacitación de los operarios e instrucciones sobre cualquier prueba estática o dinámica para comprobar que el equipo opera según lo previsto bajo condiciones normales. El documento de OQ incluirá información sobre calibración, actividades anteriores a la operación, operaciones ordinarias y criterios de aceptación.
- **Protocolo de calificación de desempeño (PQ) o proceso de validación (PV):** Esta parte de la validación de sistemas y equipos se efectúa después de haber finalizado, examinado y aprobado las certificaciones de la instalación y operativa. En el documento de PQ se describen los procedimientos necesarios para demostrar que un sistema o un equipo puede funcionar uniformemente y cumplir las especificaciones exigidas bajo la operación ordinaria y, cuando corresponda, en las peores situaciones posibles. Este protocolo debe incluir una descripción de los procedimientos

preliminares necesarios, las pruebas detalladas del funcionamiento que deben efectuarse, y los criterios de aceptación de cada prueba.

No se realiza para el presente trabajo la calificación del diseño (DQ) del sistema, ya que este se encuentra instalado y operativo desde mucho antes de iniciar el actual proceso de validación.

3.3 Evaluaciones que consideran cada uno de los protocolos.

Protocolo de calificación de la instalación (IQ): El protocolo para la calificación de la instalación considera las siguientes inspecciones:

- Adecuada instalación de los componentes.
- Verificación de materiales en contacto con el producto.
- Verificación de la existencia de documentación y procedimientos relacionados.

Protocolo de calificación operativa (OQ): El protocolo de calificación operativa considera las siguientes pruebas funcionales:

- Medición de la diferencial de presiones entre filtros.
- Prueba comparativa para valores de resistividad entregados por resistivímetro acoplado al equipo desmineralizador y valores de resistividad entregados por el resistivímetro de Control de Calidad.
- Medición de caudal a la salida del equipo desmineralizador.
- Medición de caudal a la salida del primer filtro absoluto del sistema.

Protocolo de calificación de desempeño (PQ): El protocolo de calificación de desempeño considera la siguiente evaluación:

- Evaluación de la eficacia del sistema de obtención de agua purificada de Farminindustria S.A. en la mantención de la pureza fisicoquímica y microbiológica para el agua que produce.

3.4 Redacción de informes de calificación y validación.

Los resultados, discusión de estos y conclusiones obtenidas de la implementación de los protocolos de calificación, quedan registrados en los informes desarrollados para cada protocolo. La firma de los informes por parte de la Gerencia de Garantía de la Calidad determina la revisión y aprobación de éstos y por lo tanto se permite de esta manera ir avanzando en las etapas del proceso de validación.

4. Resultados y discusión.

El proceso de validación permite realizar una evaluación y diagnóstico de la situación actual, lo que a su vez permite identificar problemas que impidan cumplir con ciertos criterios de calidad. Por lo tanto, a consecuencia del desarrollo de un programa de validación, surgen recomendaciones para implementar mejoras sobre un sistema⁸. Esta es una de las ventajas de un programa de validación, ya que de esta manera se podrán corregir las desviaciones que puedan existir con respecto a los parámetros de calidad previamente establecidos.

4.1. Calificación de la instalación (IQ).

La implementación de la calificación de la instalación, arroja la siguiente información:

- La documentación técnica y procedimientos relacionados se encuentran al día y debidamente archivados (Anexo 8).
- Los componentes del sistema de obtención de agua purificada se encuentran dispuestos de acuerdo con lo establecido por bibliografía para sistemas típicos de purificación de aguas, por lo que se considera un sistema apropiadamente instalado para cumplir su propósito (Anexo 9).
- Los materiales en contacto con el agua desmineralizada son inocuos y son los comúnmente utilizados en sistemas de aguas (Anexo 10).

4.2. Calificación operativa (OQ).

Los resultados de las pruebas funcionales realizadas sobre componentes del sistema hacen relación a los siguientes parámetros:

- Diferencial de presiones entre manómetros, que determina la integridad de los filtros.
- Presión de ingreso del agua al equipo desmineralizador.
- Resistividad del agua que entrega el equipo desmineralizador y cuyo objetivo es establecer a modo comparativo el estado de funcionamiento del resistivímetro análogo asociado al equipo.
- Caudal de salida del equipo desmineralizador y caudal de salida del filtro absoluto posterior a desionizador, cuya medición permite determinar pérdida de carga.
- Inspección visual de integridad de componentes.

Los resultados obtenidos para cada una de las pruebas realizadas mencionadas anteriormente se muestran a continuación:

4.2.1 Filtro de profundidad AGUASIN^{MR} modelo Q 135 F: De acuerdo a los resultados que aparecen en la tabla 9, se puede concluir que en todas las mediciones realizadas, el valor de diferencial de presión se halla por debajo del valor crítico, lo que es indicativo del mantenimiento de la integridad del filtro.

Fecha	Presión entrada (psi)	Presión de salida (psi)	Diferencial de presiones (psi)	Criterio de aceptación ³² – 33	Disposición (cumple/no cumple)
31/08/05	52	50	2	< 6 psi	Cumple
01/09/05	42	40	2	< 6 psi	Cumple
02/09/05	44	42	2	< 6 psi	Cumple
05/09/05	42	40	2	< 6 psi	Cumple
06/09/05	42	40	2	< 6 psi	Cumple

TABLA 9: REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES PARA FILTRO DE PROFUNDIDAD.

4.2.2 Filtro de carbón activado pulverizado: Las tablas 10 y 11 resumen los resultados obtenidos al medir la diferencial de presión para el filtro de carbón activado. Cabe destacar que la medición para la caída de presión a través del filtro se realiza bajo dos condiciones: una con el uso de una bomba auxiliar, la cual es utilizada habitualmente para hacer pasar un mayor caudal de agua a través del equipo y otra sin el uso de bomba. De acuerdo a los resultados indicados en las respectivas tablas, las mediciones realizadas arrojaron el cumplimiento de las especificaciones para la integridad de este tipo de filtro.

Fecha	Presión entrada (psi)	Presión de salida (psi)	Diferencial de presiones (psi)	Criterio de aceptación ³³ – 34	Disposición (cumple/no cumple)
31/08/05	38	35	3	< 6 psi	Cumple
01/09/05	38	34	4	< 6 psi	Cumple
02/09/05	34	30	4	< 6 psi	Cumple
05/09/05	32	30	2	< 6 psi	Cumple
06/09/05	32	30	2	< 6 psi	Cumple

TABLA 10: REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES PARA FILTRO DE CARBON ACTIVADO PULVERIZADO, SIN EL USO DE BOMBA AUXILIAR.

Fecha	Presión entrada (psi)	Presión de salida (psi)	Diferencial de presiones (psi)	Criterio de aceptación ³³ - 34	Disposición (cumple/no cumple)
31/08/05	60	58	2	< 6 psi	Cumple
01/09/05	68	64	4	< 6 psi	Cumple
02/09/05	72	70	2	< 6 psi	Cumple
05/09/05	64	62	2	< 6 psi	Cumple
06/09/05	62	60	2	< 6 psi	Cumple

TABLA 11: REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES PARA FILTRO DE CARBON ACTIVADO PULVERIZADO, CON EL USO DE BOMBA AUXILIAR.

4.2.3 Filtros 5 µm, 1 µm y 0.5 µm: Los resultados de diferencial de presión presentan el mismo comportamiento al hacer las mediciones para corroborar la integridad de los filtros 5 µm, 1 µm y 0.5 µm. Cabe destacar que la medición para la caída de presión a través de estos filtros se realiza bajo dos condiciones: una con el uso de una bomba auxiliar (tabla 13), la cual es utilizada habitualmente para hacer pasar un mayor caudal de agua a través del equipo y otra sin el uso de bomba (tabla 12). De acuerdo a los resultados indicados en las respectivas tablas, las mediciones realizadas arrojaron el cumplimiento de las especificaciones para la integridad de este tipo de filtros.

Fecha	Diferencial de presiones (psi)			Criterio de aceptación ^{34 - 35}	Disposición (cumple/no cumple)
	Filtro 5µm	Filtro 1µm	Filtro 0,5µm		
31/08/05	5	5	2	< 6 psi	Cumple
01/09/05	2	2	2	< 6 psi	Cumple
02/09/05	2	2	2	< 6 psi	Cumple
05/09/05	5	2	4	< 6 psi	Cumple
06/09/05	2	2	2	< 6 psi	Cumple

TABLA 12: REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES PARA FILTROS DE 5 µm, 1 µm Y 0,5 µm, SIN EL USO DE BOMBA AUXILIAR.

Fecha	Diferencial de presiones (psi)			Criterio de aceptación ^{34 - 35}	Disposición (cumple/no cumple)
	Filtro 5µm	Filtro 1µm	Filtro 0,5µm		
31/08/05	4	2	2	< 6 psi	Cumple
01/09/05	4	4	2	< 6 psi	Cumple
02/09/05	4	2	2	< 6 psi	Cumple
05/09/05	4	2	2	< 6 psi	Cumple
06/09/05	4	2	3	< 6 psi	Cumple

TABLA 13: REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES PARA FILTROS DE 5 µm, 1 µm Y 0,5 µm, CON EL USO DE BOMBA AUXILIAR.

4.2.4 Presión de ingreso del agua al equipo desmineralizador: La presión de salida por el filtro de 1 μm corresponde a la presión de ingreso del agua al equipo desmineralizador, por lo que estos datos deben cumplir con la presión de trabajo especificada para el equipo en el catálogo.

Fecha	Presión de entrada (psi)	Presión de salida (psi)
31/08/05	54	52
01/09/05	70	66
02/09/05	72	70
05/09/05	60	58
06/09/05	62	60

TABLA 14: VALORES DE PRESION DE ENTRADA Y SALIDA (PSI) PARA EL FILTRO NOMINAL DE 1 μm , UTILIZANDO UNA BOMBA AUXILIAR.

Fecha	Presión de entrada (psi)	Presión de salida (psi)
31/08/05	30	25
01/09/05	34	32
02/09/05	30	28
05/09/05	30	28
06/09/05	32	30

TABLA 15: VALORES DE PRESION DE ENTRADA Y SALIDA (PSI) PARA EL FILTRO NOMINAL DE 1 μm , SIN BOMBA AUXILIAR.

Criterio de aceptación:

De acuerdo con las características técnicas del equipo desmineralizador, especificadas en el catálogo de operación para el equipo desmineralizador AGUASIN^{MR}, la presión de trabajo sería de: 30 – 60 psig.

En relación a la presión de trabajo adecuada para el equipo desmineralizador, se concluye que éste no debería ser operado con una bomba auxiliar (tabla 14), dado que con el uso de ésta, la presión de salida luego del filtro supera el valor permitido para la operatividad normal del equipo (01/09 y 02/09).

4.2.5 Filtro de 0,2 μ m nominal (99,98% eficiencia): Los resultados de diferencial de presión obtenidos para el filtro de 0,2 μ m nominal (99,98% eficiencia), localizado posterior al equipo desmineralizador y previo al estanque de almacenamiento, tanto con (tabla 17) y sin el uso de bomba auxiliar en el sistema (tabla 16), permiten comprobar la integridad de este filtro.

Fecha	Presión entrada (psi)	Presión de salida (psi)	Diferencial de presiones (psi)	Criterio de aceptación ³⁶	Disposición (cumple/no cumple)
31/08/05	8	2	4	Máxima presión diferencial: 80 psid (21°C).	Cumple
01/09/05	4	2	2	Máxima presión diferencial: 80 psid (21°C).	Cumple
02/09/05	4	2	2	Máxima presión diferencial: 80 psid (21°C).	Cumple
05/09/05	6	2	4	Máxima presión diferencial: 80 psid (21°C).	Cumple
06/09/05	4	2	2	Máxima presión diferencial: 80 psid (21°C).	Cumple

TABLA 16: REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES PARA FILTRO DE 0,2 μ m NOMINAL, SIN BOMBA AUXILIAR.

Fecha	Presión entrada (psi)	Presión de salida (psi)	Diferencial de presiones (psi)	Criterio de aceptación ³⁶	Disposición (cumple/no cumple)
31/08/05	12	4	8	Máxima presión diferencial: 80 psid (21°C).	Cumple
01/09/05	8	4	4	Máxima presión diferencial: 80 psid (21°C).	Cumple
02/09/05	8	4	4	Máxima presión diferencial: 80 psid (21 °C).	Cumple
05/09/05	8	3	5	Máxima presión diferencial: 80 psid (21°C).	Cumple
06/09/05	8	4	4	Máxima presión diferencial: 80 psid (21°C).	Cumple

TABLA 17: REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES PARA FILTRO DE 0,2 μ m NOMINAL, CON BOMBA AUXILIAR.

4.2.6 Filtro de 0,2 µm absoluto grado farmacéutico previo a estanque: Los resultados de diferencial de presión para el filtro de 0,2 µm absoluto grado farmacéutico, localizado posterior al equipo desmineralizador y previo al estanque de almacenamiento, tanto con (tabla 19) y sin el uso de bomba auxiliar en el sistema (tabla 18), permiten demostrar la integridad de este filtro, de acuerdo a los criterios de aceptación que se indican en las tablas respectivas.

Fecha	Presión entrada (psi)	Presión de salida (psi) (*)	Diferencial de presiones (psi)	Criterio de aceptación ³⁷	Disposición (cumple/no cumple)
31/08/05	2	0,8	1,2	Máxima presión diferencial: 50 psi (25°C).	Cumple
01/09/05	2	0,8	1,2	Máxima presión diferencial: 50 psi (25°C).	Cumple
02/09/05	2	0,8	1,2	Máxima presión diferencial: 50 psi (25°C).	Cumple
05/09/05	2	0,8	1,2	Máxima presión diferencial: 50 psi (25°C).	Cumple
06/09/05	2	0,8	1,2	Máxima presión diferencial: 50 psi (25°C).	Cumple

TABLA 18: REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES PARA FILTRO DE 0,2 µm ABSOLUTO, SIN BOMBA AUXILIAR.

Fecha	Presión entrada (psi)	Presión de salida (psi)	Diferencial de presiones (psi)	Criterio de aceptación ³⁷	Disposición (cumple/no cumple)
31/08/05	4	2	2	Máxima presión diferencial: 50 psi (25°C).	Cumple
01/09/05	4	2	2	Máxima presión diferencial: 50 psi (25°C).	Cumple
02/09/05	4	2	2	Máxima presión diferencial: 50 psi (25°C).	Cumple
05/09/05	3	2	1	Máxima presión diferencial: 50 psi (25°C).	Cumple
06/09/05	4	2	2	Máxima presión diferencial: 50 psi (25°C).	Cumple

TABLA 19: REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES PARA FILTRO DE 0,2 µm ABSOLUTO, CON BOMBA AUXILIAR.

(*) Para la medición de presión a la salida del filtro absoluto previo al estanque, se utiliza un manómetro modelo test Gauge ASHCROTT, debido a que la graduación de la escala de medición facilita la lectura de valores bajos.

4.2.7 Filtro de 0,2 µm absoluto grado farmacéutico posterior a estanque: Los resultados de diferencial de presión para el filtro de 0,2 µm absoluto grado farmacéutico, localizado posterior al estanque de almacenamiento, permiten verificar la integridad de este filtro, tal como lo indican los criterios de aceptación de la tabla 20.

Fecha	Presión entrada (psi)	Presión de salida (psi)	Diferencial de presiones (psi)	Criterio de aceptación ³⁷	Disposición (cumple/no cumple)
31/08/05	62	60	2	Máxima presión diferencial: 50 psi (25°C).	Cumple
01/09/05	64	62	2	Máxima presión diferencial: 50 psi (25°C).	Cumple
02/09/05	64	62	2	Máxima presión diferencial: 50 psi (25°C).	Cumple
05/09/05	64	62	2	Máxima presión diferencial: 50 psi (25°C).	Cumple
06/09/05	64	62	2	Máxima presión diferencial: 50 psi (25°C).	Cumple

TABLA 20: REGISTRO DE DIFERENCIAL DE PRESIONES PARA FILTRO DE 0,2 µm ABSOLUTO.

Para evaluar la funcionalidad de este filtro no es necesario el uso de la bomba auxiliar ubicada al inicio del sistema (antes de los prefiltros) ya que previo a este filtro y posterior al estanque existe una bomba sanitaria de funcionamiento continuo.

Todas las mediciones de diferencial de presión fueron realizadas con manómetros debidamente calibrados por la sección de mantención de Farminindustria S.A.

4.2.8 Resistividad del agua obtenida luego del proceso de regeneración de las resinas de intercambio iónico: La tabla 21 muestra los resultados de resistividad medida al agua efluente luego de su paso por las columnas de intercambio iónico, asumiendo que el proceso de regeneración se ha completado. De acuerdo a los valores obtenidos, el tiempo de regeneración es suficiente para obtener agua con una resistividad acorde a los estándares establecidos por el fabricante. Cabe destacar que los valores de resistividad entregados por el resistivímetro acoplado al equipo desmineralizador y aquellos medidos por el Departamento de Control de

Calidad de la compañía difieren por el motivo que las mediciones se realizan con dos equipos distintos, pero que en términos absolutos la diferencia no es significativa.

Fecha	Hora inicio regeneración	Hora puesta en servicio	Valor resistividad según Resistivímetro (Mega Ω /cm)	Valor resistividad control de calidad (Mega Ω /cm)
29/08/05	09:20	13:25	0,450	0,620
31/08/05	08:15	12:35	0,450	0,560
01/09/05	13:50	08:30 (02/09)	0,500	0,570
06/09/05	09:20	13:40	0,550	0,625
08/09/05	08:15	12:50	0,600	0,625

TABLA 21: REGISTRO COMPARATIVO DE VALORES DE RESISTIVIDAD PARA EL AGUA DESIONIZADA OBTENIDA SEGUN RESISTIVIMETRO MYRON™ L 750 Y SEGUN PHMETRO FISHER SCIENTIFIC MODELO 25 DENVER ACUMET 20, DE CONTROL DE CALIDAD.

4.2.9 Mediciones de caudal para estimar las pérdidas de carga: La tabla 22 entrega los valores de caudal, medidos con y sin el uso de una bomba auxiliar, a la salida del desmineralizador. En ambas situaciones, el caudal medido a la salida del equipo se halla dentro de los valores de aceptación de operatividad para este tipo de equipo, en todas las mediciones realizadas.

Fecha	Caudal salida (m ³ /h) sin bomba auxiliar	Caudal salida (m ³ /h) con bomba auxiliar	Criterios de aceptación	Disposición (cumple/no cumple)
31/08/05	2,0	2,4	Caudal de trabajo mínimo: 1,2 m ³ /h Caudal de trabajo máximo: 2,5 m ³ /h.	Cumple
01/09/05	1,33	2,0	Caudal de trabajo mínimo: 1,2 m ³ /h Caudal de trabajo máximo: 2,5 m ³ /h.	Cumple
02/09/05	1,53	2,0	Caudal de trabajo mínimo: 1,2 m ³ /h Caudal de trabajo máximo: 2,5 m ³ /h.	Cumple
05/09/05	1,42	2,1	Caudal de trabajo mínimo: 1,2 m ³ /h Caudal de trabajo máximo: 2,5 m ³ /h.	Cumple
06/09/05	1,54	2,05	Caudal de trabajo mínimo: 1,2 m ³ /h Caudal de trabajo máximo: 2,5 m ³ /h.	Cumple

TABLA 22: VALORES OBTENIDOS DE LA MEDICION DE CAUDAL A LA SALIDA DEL EQUIPO DESMINERALIZADOR (LLAVE 21) CON Y SIN EL USO DE BOMBA AUXILIAR.

La instalación de filtros nominales y absolutos post equipo cumplen el rol de retener impurezas que pudiesen ser liberadas desde la resina de intercambio u otros componentes río arriba, además de bacterias. Sin embargo, se debe evaluar el efecto que éstos pudieran tener sobre el caudal de agua obtenido. De acuerdo a los valores de caudal medidos y que se muestran en la tabla 23, ninguno de los filtros produjo una disminución significativa del caudal tanto con como sin el uso de una bomba auxiliar.

Fecha	Caudal salida sin bomba auxiliar (m ³ /h)	Caudal salida (m ³ /h) con bomba auxiliar
31/08/05	1,33	2,06
01/09/05	1,25	1,67
02/09/05	1,33	1,67
05/09/05	1,26	2,0
06/09/05	1,33	2,0

TABLA 23: VALORES DE MEDICION DE CAUDAL A LA SALIDA DEL FILTRO ABSOLUTO 0,2 µm, CON Y SIN EL USO DE LA BOMBA AUXILIAR.

De acuerdo a los resultados que se observan en la tabla 23, no existe una pérdida significativa de caudal de agua a la salida del filtro absoluto, lo que se

puede corroborar al comparar los valores de caudales con los indicados en la tabla 22. De igual manera, no existen diferencias importantes al hacer las mediciones de caudal con o sin el uso de una bomba auxiliar.

4.3. Calificación de desempeño (PQ).

A continuación se presentan los resultados obtenidos para las pruebas microbiológicas y fisicoquímicas tanto cuantitativas como cualitativas, realizadas durante la validación del sistema de agua purificada de Farminindustria S.A.

4.3.1 Pruebas cuantitativas microbiológicas:

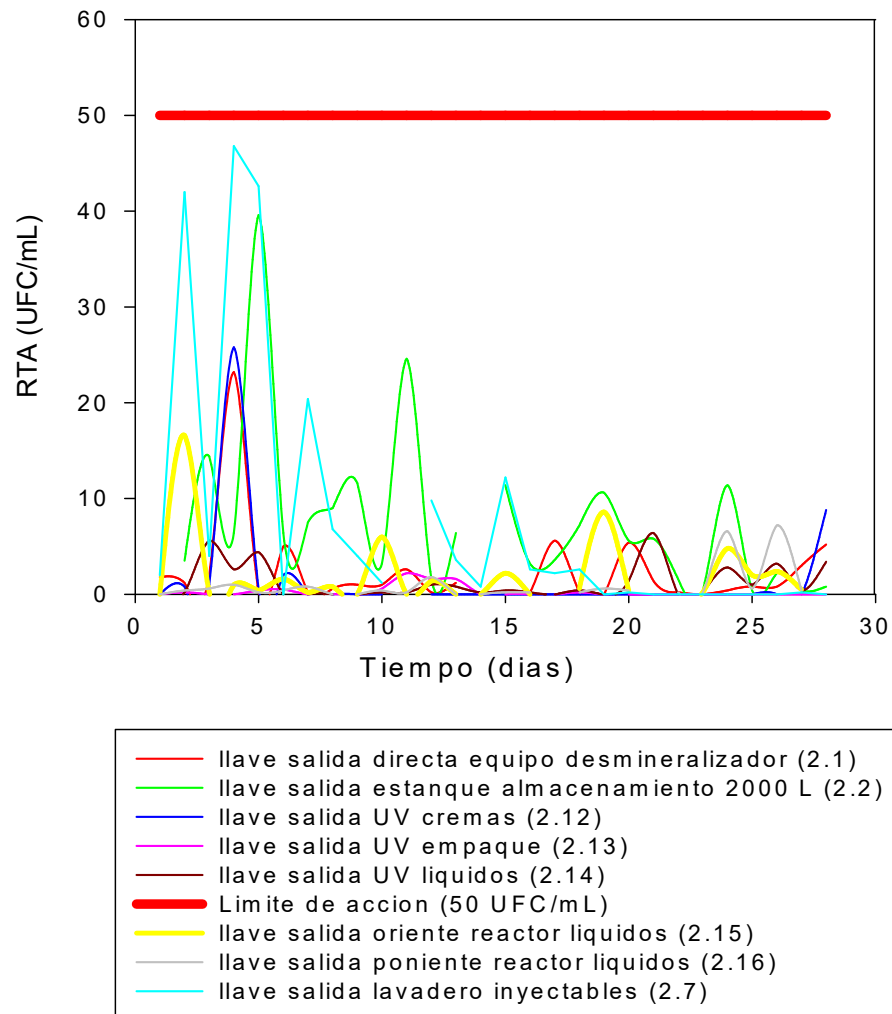


FIGURA 4: GRAFICO RTA (UFC/mL) VERSUS TIEMPO (DIAS).

Los resultados de la validación para el bioburden, específicamente en relación con el RTA (prueba microbiológica cuantitativa) se muestran en la figura

4. En ella se puede observar que el muestreo en diversos puntos del sistema y el posterior análisis de las muestras por el departamento de microbiología de Farminindustria S.A. reveló que todos ellos presentaban valores de recuento por debajo del límite de acción establecido como normativa interna. Los resultados corroboran la efectividad de los métodos de sanitización adoptados por Farminindustria S.A.

Cabe destacar que a partir del día 26/09/05, que en la figura 4 corresponde a la muestra 19, el estanque de almacenamiento de 2.000 L y la red de tuberías para el agua desionizada comenzaron a ser sanitizados con cloramina. Este cambio se debió a la sospecha de que la sanitización con vapor estuviera contaminando las tuberías, lo que a su vez estaría alterando los valores de resistividad del agua desionizada obtenida en los puntos de consumo. Además de verificar la efectividad de la cloramina para mantener bajo control el bioburden, aún cuando se demostró la efectividad del vapor como sanitizante del estanque y la red de cañerías.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los valores más altos de RTA en los puntos correspondientes a la sala de aguas, se observan para el 2.2 (llave salida estanque de acumulación). El segundo punto que presenta el mayor RTA corresponde al 2.7 (llave sala de lavado de inyectables) en los puntos de consumo de la planta, sin embargo, para ambos puntos de muestreo se obtienen datos con una gran dispersión.

Para la mayoría de los puntos es posible observar un descenso en el recuento microbiológico posterior a una sanitización con vapor del estanque y red.

Por lo tanto se comprueba que este procedimiento de sanitización con una frecuencia de aplicación quincenal es eficaz.

Posterior a una regeneración del equipo desmineralizador es posible observar un descenso de la carga microbiana para las muestras tomadas desde el punto 2.1, lo que podría ser atribuible a que el tratamiento de regeneración utiliza ácidos y bases fuertes que poseen actividad biocida per se, especialmente si se considera que este punto está desprotegido de la sanitización.

Utilizando un esquema semanal de sanitización con cloramina (a partir de la muestra 19), se observa un menor RTA para los puntos: 2.2, 2.12, 2.13 y 2.7. Sin embargo, al igual que con el esquema quincenal de sanitización con vapor, el punto con mayor RTA en la sala de aguas corresponde al estanque de acumulación (2.2) por lo que se propone implementar un procedimiento de limpieza con una mayor frecuencia para este punto. Cabe destacar que el recuento total para el estanque es menor al sanitizar con cloramina que al sanitizar con vapor, lo cual podría explicarse por el hecho de que para la sanitización con cloramina el estanque corresponde al primer punto en ser sanitizado, mientras que al sanitizar con vapor, el estanque corresponde al último punto en sanitizarse.

Para la sala de lavado de inyectables (2.7) se observa un gran descenso en el recuento en comparación al obtenido al sanitizar con vapor, ya que este punto presentaba el mayor recuento. Los puntos para la sección de líquidos (2.14, 2.15 y 2.16) presentan un mayor recuento total al sanitizar con cloramina que al sanitizar con vapor.

4.3.2 Pruebas cuantitativas fisicoquímicas.

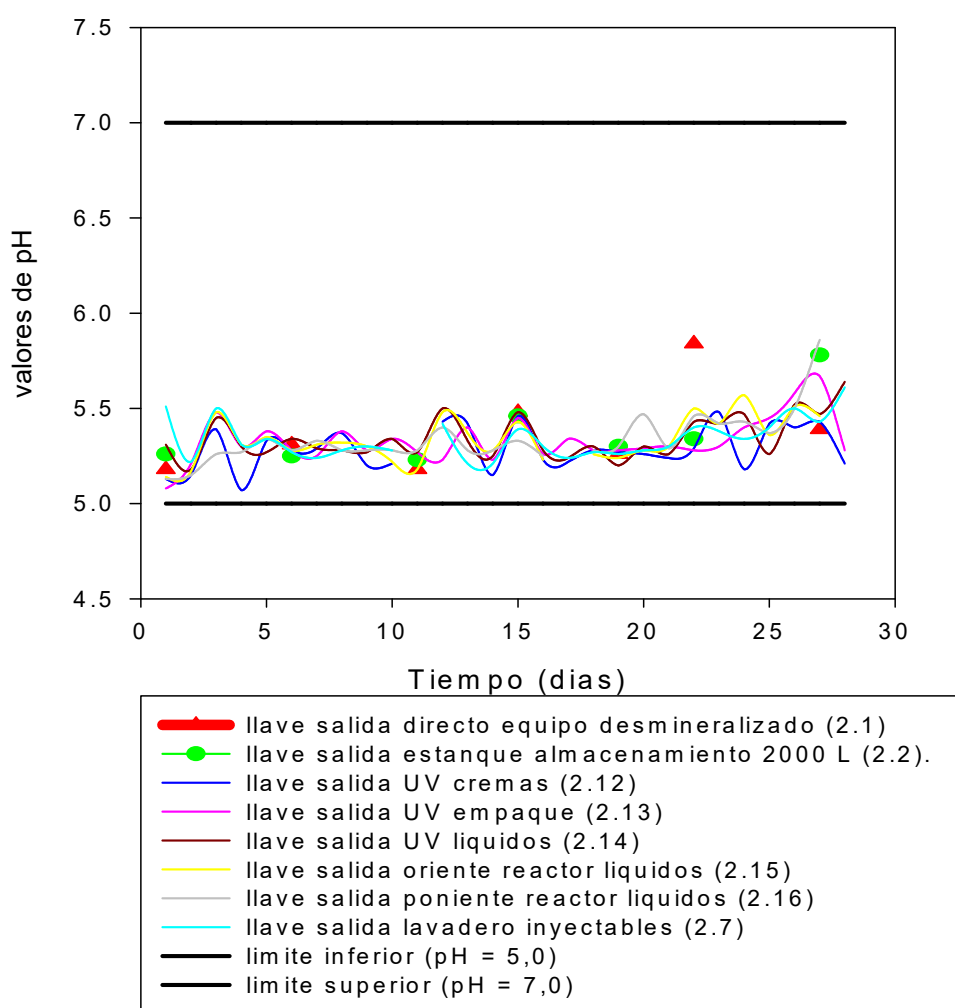


FIGURA 5: GRAFICO pH VERSUS TIEMPO (DIAS).

En lo que respecta a los valores de pH medidos en los distintos puntos del sistema, la figura 5 muestra que no se observan variaciones significativas. Los

valores de pH permanecen dentro de los límites de pH establecidos para la calidad del agua purificada en la USP. Cabe destacar que en general los valores de pH en todos los puntos medidos tienden a estar en el rango de mayor acidez. A partir de la muestra 19, que corresponde al día 26 de septiembre, se observa un paulatino aumento del pH lo que podría ser atribuible a la cloramina (amina clorada) utilizada como agente de sanitización de la red y el estanque.

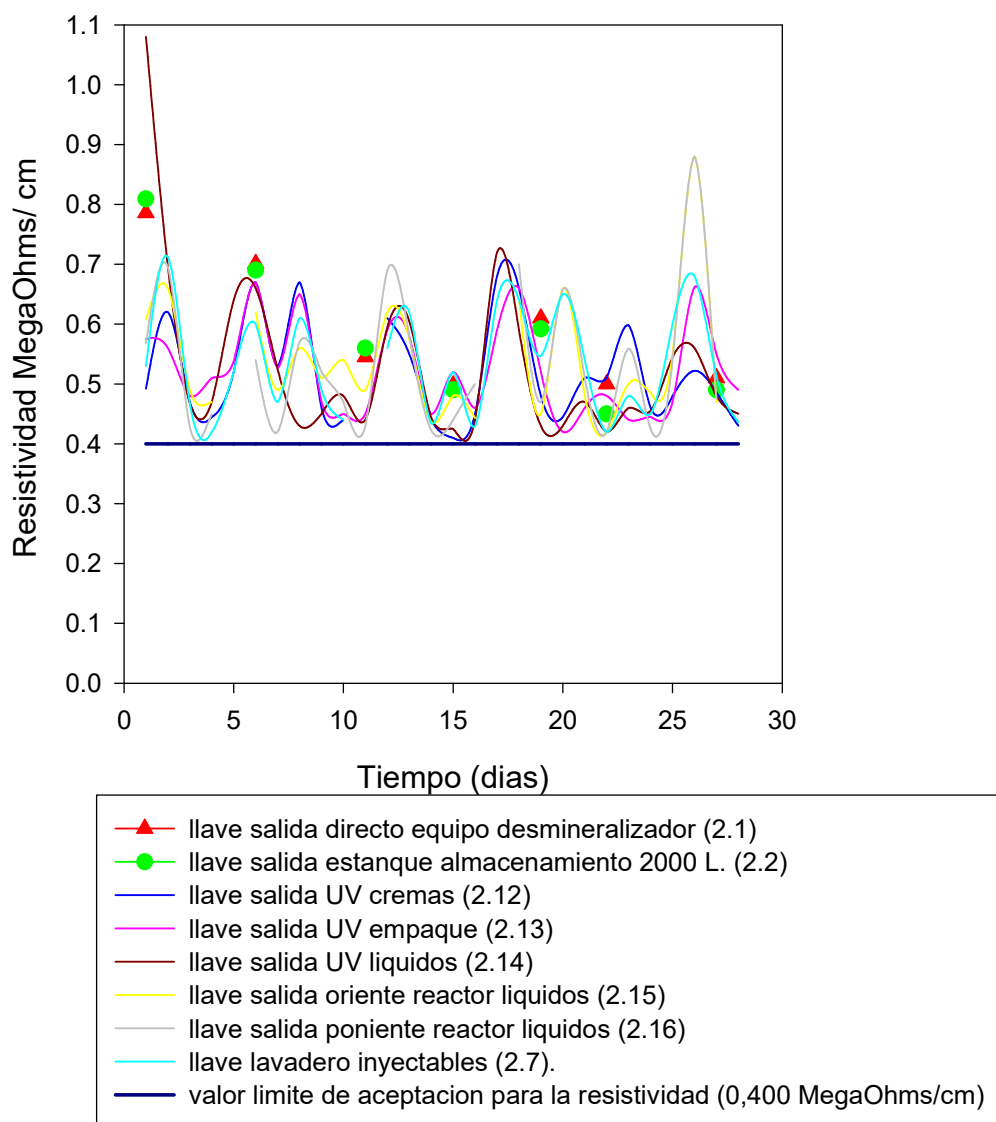


FIGURA 6: GRAFICO RESISTIVIDAD (MΩ/cm) VERSUS TIEMPO (DIAS).

Los resultados de la validación para los valores de resistividad (prueba fisicoquímica cuantitativa) se muestran en la figura 6. En ella se puede observar que el muestreo en diversos puntos del sistema y el posterior análisis de las

muestras por el Departamento de Control de Calidad de Farminindustria S.A. reveló que todos ellos presentaban valores que no sobrepasaron el límite de aceptación establecido de acuerdo a especificaciones del fabricante del equipo desmineralizador AGUASIN^{MR}. Individualmente, se pudo comprobar que la resistividad promedio es más baja en los puntos de consumo de la planta de producción, particularmente en los puntos 2.12 (llave salida UV cremas), 2.13 (llave salida UV empaque) y 2.14 (llave salida UV líquidos). Por el contrario, valores más altos de resistividad se verifican en los puntos de la sala del desmineralizador, a saber, llave salida equipo desmineralizador (2.1) y estanque de acumulación (2.2).

En Farminindustria S.A. es una práctica habitual someter a ebullición el agua purificada con el objeto de asegurar ausencia de carga microbiana en el agua que será utilizada en la elaboración de preparados farmacéuticos líquidos no estériles. Sin embargo, se constató que esta práctica provocaba que los valores de resistividad cayeran por debajo de los criterios de aceptación a 20°C, lo que es normal dado que la resistividad se ve afectada por la temperatura. Esto se explica debido a que los iones en una solución de electrolitos adquieren mayor movilidad, facilitando el flujo de electricidad (Tabla 24)³⁸. Dado esta situación, se planteó la necesidad de estudiar los factores que estarían afectando la resistividad del agua desionizada. Basado en la experiencia del operador, se postuló que el problema estaría en la calidad del vapor utilizado para sanitizar, el cual podría estar arrastrando impurezas (líquidos utilizados diariamente para prevenir la corrosión de las calderas) y depositándolas en las tuberías de la sección de líquidos, que

corresponde al punto de inicio para la sanitización por vapor. Se procedió entonces a tomar una muestra del condensado en la sección de líquidos, el cual poseía un a pH de 7,18, valor indicativo de contaminación por líquidos para tratar calderas (especificaciones de pH básico para estos líquidos, $\approx$ pH = 11) y por ende de alteración de los valores de resistividad del agua purificada al sanitizar con vapor de agua.

Fecha	Sanitización	Resistividad agua desionizada (M Ω /cm)	Resistividad agua desionizada hervida (M Ω /cm)
02/09/05		0,640	
05/09/05	Sanitización con vapor de estanque y red.	0,660(*)	
06/09/05		0,525	
07/09/05		0,430	0,360 0,430
08/09/05		0,450	
09/09/05		0,480	0,420
12/09/05		0,440	
13/09/05			0,420
14/09/05		0,595	
15/09/05		0,605	
20/09/05	Sanitización con vapor de estanque y red.	0,425(**)	
21/09/05		0,440	
22/09/05		0,720	
23/09/05		0,590	

TABLA 24: VALORES DE RESISTIVIDAD (M Ω /cm) PARA EL AGUA DESIONIZADA A 20°C Y HERVIDA, OBTENIDOS EN EL PUNTO 2.14 DURANTE EL DESARROLLO DE LA VALIDACION.

Nota:

(*) Muestreo es previo a sanitización con vapor (12:00)

(**) Muestreo es posterior a sanitización con vapor (17:45).

Con el objeto de dar una respuesta al problema relacionado con la resistividad del agua, se tomó la decisión de cambiar el método de sanitización.

Se opta por un método químico de sanitización con cloramina, con una frecuencia de una vez por semana los días lunes en lugar de la sanitización con vapor de agua quincenal. Se puede observar en la tabla 27 que el cambio de sanitización no tuvo ningún efecto sobre los valores de resistividad del agua, por lo que este factor pudo ser descartado como el causante de los resultados.

Adicionalmente, se puede señalar que el resistímetro acoplado al equipo desmineralizador (modelo MYRON™ L 750) se encuentra calibrado para indicar que el equipo desmineralizador entrega agua desmineralizada lista para su uso en la planta de producción cuando ésta alcanza una resistividad mínima de 0,4 MΩ/cm a 25°C. Sin embargo, si bien es cierto este valor no corresponde a lo que establece la USP 27 para los requisitos de resistividad del agua (0,769 MΩ/cm a 25°C), esto se debe básicamente a la imposibilidad del diseño del equipo para alcanzar ese valor sin tener que incurrir en un gasto desproporcionado de agua de alimentación. Así, se consideró como límite de resistividad, de acuerdo a las características del equipo un valor de 0,4 MΩ/cm a 25°C.

El análisis de los factores antes mencionados llevó a radicar el problema de la baja resistividad del agua en una disminución en la eficiencia del proceso de intercambio iónico. Se propone por tanto la incorporación de una columna con resina mixta a fin de mejorar la resistividad del agua purificada.

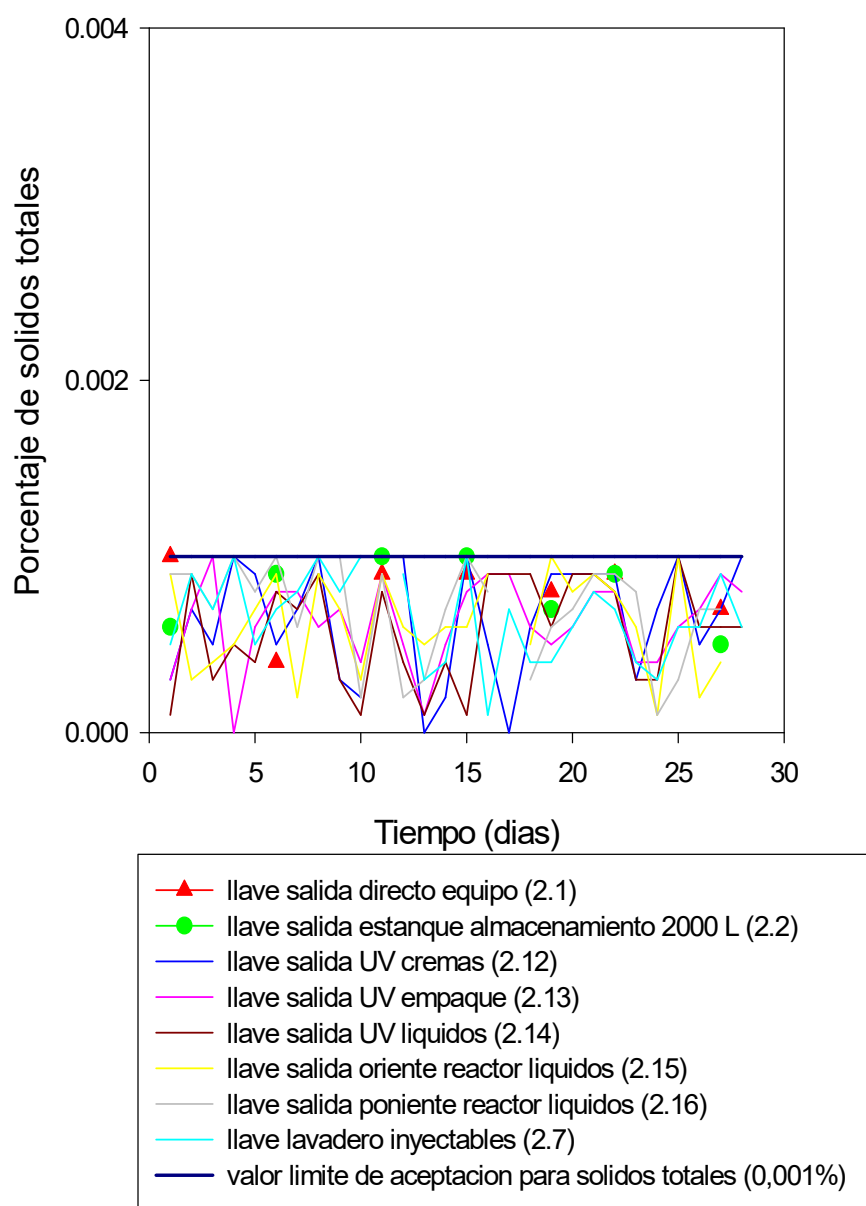


FIGURA 7: GRAFICO PORCENTAJE SOLIDOS TOTALES VERSUS TIEMPO (DIAS).

Al cuantificar sólidos totales no se observan grandes diferencias para los puntos de consumo, ni tampoco en los puntos de la sala del desmineralizador. En

todos los casos, los valores de sólidos totales no sobrepasan el límite máximo de 0.01%, aunque como lo muestra la figura 7 hay fluctuaciones día a día.

4.3.3 Pruebas cualitativas fisicoquímicas.

La tabla 25 muestra los resultados de las pruebas cualitativas para detectar la presencia de los componentes indicados, realizadas durante la validación. Se observa el cumplimiento con los criterios de aceptación para las pruebas cualitativas realizadas.

Prueba cualitativa	Resultado	Criterio de aceptación	Disposición (cumple/no cumple)
Cloruros	Ausente	Ausente	Cumple
Sulfatos	Ausente	Ausente	Cumple
Amonio	< 30 µg	< 30 µg	Cumple
Dióxido de carbono	Ausente	Ausente	Cumple
Calcio	Ausente	Ausente	Cumple
Metales pesados	Ausente	Ausente	Cumple
Sustancias oxidables	Ausente	Ausente	Cumple

TABLA 25: PRUEBAS CUALITATIVAS FISICOQUIMICAS.

4.3.4 Pruebas cualitativas microbiológicas.

La tabla 26 muestra los resultados de las pruebas cualitativas para detectar la presencia de microorganismos, realizadas durante la validación.

Prueba cualitativa	Resultados	Criterios de aceptación	Disposición (cumple/no cumple)
Coliformes	Ausente	Ausente	Cumple
<i>Pseudomonas</i>	Ausente	Ausente	Cumple

TABLA 26: PRUEBAS CUALITATIVAS MICROBIOLOGICAS.

Durante la etapa en que el estanque y la red de agua purificada era sanitizada con vapor de agua, no se detectó la presencia de *Pseudomonas* en las muestras analizadas para cada punto de muestreo.

Al aplicar un método químico de sanitización con cloramina, hubo cambios en relación al bioburden, específicamente debido a sospechas de contaminación por *Pseudomonas* en cinco ocasiones (29/09, 06/10, 07/10, 12/10 y 13/10), siendo los días 29/09, 06/10, 12/10 para el punto 2.2 (llave salida estanque), el día 07/10 para el punto 2.14 (llave salida UV líquidos) y el 2.1 (llave salida directo equipo desmineralizador) y los días 12/10 y 13/10 para la salida del equipo desionizador. Cabe destacar que este punto no se considera en ningún programa de sanitización que se efectúe en Farminindustria S.A., pero sí se realizan programas de sanitización con una frecuencia anual y quincenal para las resinas del equipo, tuberías y estanque respectivamente. Ninguno de los eventos de sospechas de *Pseudomonas* mencionados anteriormente fue confirmado al test bioquímico.

5. RECOMENDACIONES PARA MEJORAR EL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA PURIFICADA.

De acuerdo con los resultados arrojados producto de la validación se propone las siguientes recomendaciones:

- Debido a que los resultados para la resistividad del agua purificada obtenida son bastante cercanos al límite inferior (0,4 MΩ/cm) y además se hallan muy dispersos, se propone la incorporación de una columna de lecho mixto a la salida del equipo desmineralizador con el objeto de obtener un

agua desmineralizada con una resistividad apropiada para ser utilizada en las actividades de producción. Con la implementación de la columna mixta se podrá recibir en los puntos de producción, agua purificada con una resistividad más alta, lo que permitirá hervirla para ser utilizada en la fabricación de productos que así lo requieran, sin el riesgo de que durante este proceso la resistividad baje demasiado hasta llegar a valores por debajo del criterio de aceptación. Las columnas de lecho mixto contienen tanto resina aniónica como catiónica, las que permiten purificar el agua para que esta alcance una alta resistividad; sin embargo, estas resinas no son tan efectivas para remover el TOC¹³.

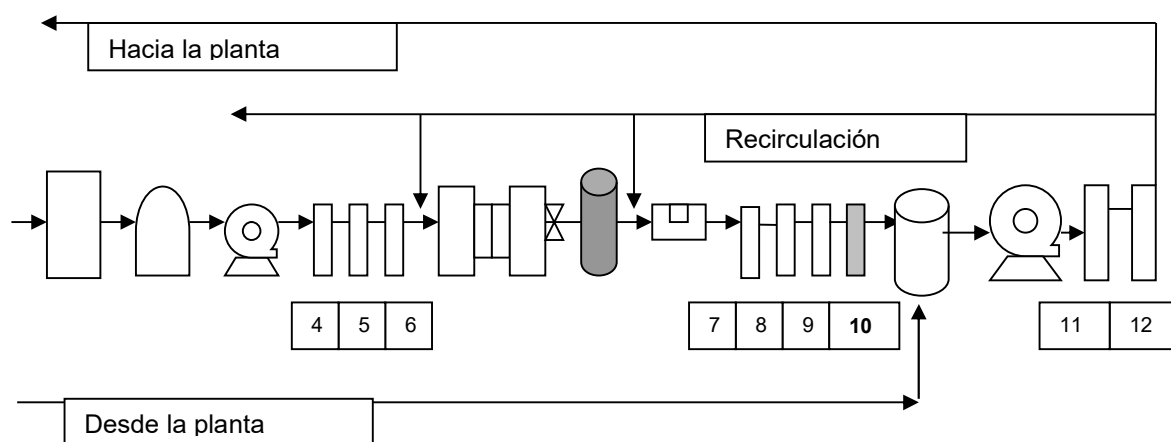
- La adquisición de un equipo generador de vapor limpio para llevar a cabo la sanitización del estanque y la red, con el fin de evitar que el sistema de tuberías de distribución y el estanque se contaminen con impurezas provenientes de las calderas y que son arrastradas por el vapor utilizado para sanitizar.
- Como una alternativa a la implementación de una columna de lecho mixto a la salida del equipo desmineralizador, se puede utilizar una de las modalidades de recirculación con las que cuenta el sistema de agua purificada, específicamente aquella que se realiza entre el estanque de acumulación y el equipo desmineralizador AGUASIN^{MR}, para que de esta manera el agua que ya ha sido purificada, vuelva a pasar a través de las resinas del equipo y así se obtenga agua con una mejor resistividad.

Se planifica y ejecuta una segunda etapa para validar los cambios introducidos al sistema de obtención de agua purificada. Ya que la primera etapa arrojó resultados cuantitativos microbiológicos y fisicoquímicos muy heterogéneos y dispersos, específicamente los parámetros de RTA y resistividad. Además al cambiar el método de sanitización, de vapor a cloramina, se obtuvo en numerosas ocasiones y para distintos puntos, sospechas de *Pseudomonas*, junto con esto, durante el proceso de validación realizado hubo muchos días en que no se pudo muestrear lo que llevó a interrupciones en la validación y por lo mismo a una pérdida de continuidad para el seguimiento de los parámetros.

El día 09/11/05 se da por iniciada la segunda etapa para la validación del sistema de agua purificada, la configuración de este se mantiene, así como la secuencia de los filtros en la línea. Adicionalmente, la finalidad de esta nueva validación es comprobar la efectividad de:

Columna de lecho mixto: Esta fue incorporada al sistema para mejorar los valores de resistividad del agua desmineralizada obtenida. La instalación de esta se propuso de manera posterior a la primera etapa de validación, la cual demostró la existencia de problemas para obtener agua desmineralizada con una apropiada resistividad. Para el análisis fisicoquímico, se considera como punto de muestreo para la salida del equipo desmineralizador, el filtro absoluto 0,2 μm que se localiza de manera previa al estanque, ya que se pretende obtener datos de resistividad posteriores a la columna mixta y el filtro absoluto es la primera salida que existe en el sistema posterior a la columna de lecho mixto.

Al utilizar una columna de lecho mixto a la salida del equipo desmineralizador, los valores de resistividad para el agua desionizada obtenida en los distintos puntos especificados para esta etapa de la validación, deberían cumplir con lo que establece la USP 27.



NOTA: El punto de muestreo para monitorear la calidad fisicoquímica del agua purificada que se obtiene posterior al paso por la columna de lecho mixto, corresponde al filtro de 0,2 μm , N° 10 en la línea del sistema.

FIGURA 8: INCORPORACION DE COLUMNA MIXTA EN EL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA PURIFICADA DE FARMINDUSTRIA S.A.

Filtro absoluto de 0,2 μm grado farmacéutico (N° 10 en la línea del sistema):

Para comprobar la efectividad del filtro absoluto de 0,2 μm grado farmacéutico, se propuso muestrear, a la salida del equipo desmineralizador (punto 2.1) y a la salida del filtro absoluto 0,2 μm , y así comprobar su eficacia para retener microorganismos.

Para esta etapa se empleó un método físico de sanitización con vapor proveniente de las calderas. La frecuencia de sanitización para la red y el

estanque fue quincenal según P.O.S PROD – 025 (Sanitización de la red de agua desmineralizada con vapor). Se debe recordar que se demostró durante la etapa anterior, que el vapor no afectaba la resistividad del agua purificada obtenida en los puntos de consumo y además era más efectivo, de acuerdo a antecedentes bibliográficos, que la cloramina para mantener un sistema libre de sospechas de *Pseudomonas*.

A continuación se presentan solo los resultados más relevantes en relación con la finalidad por la cual se llevó a cabo esta segunda etapa de validación.

6. Resultados y discusión para la segunda etapa del proceso de validación.

6.1 Pruebas cuantitativas microbiológicas.

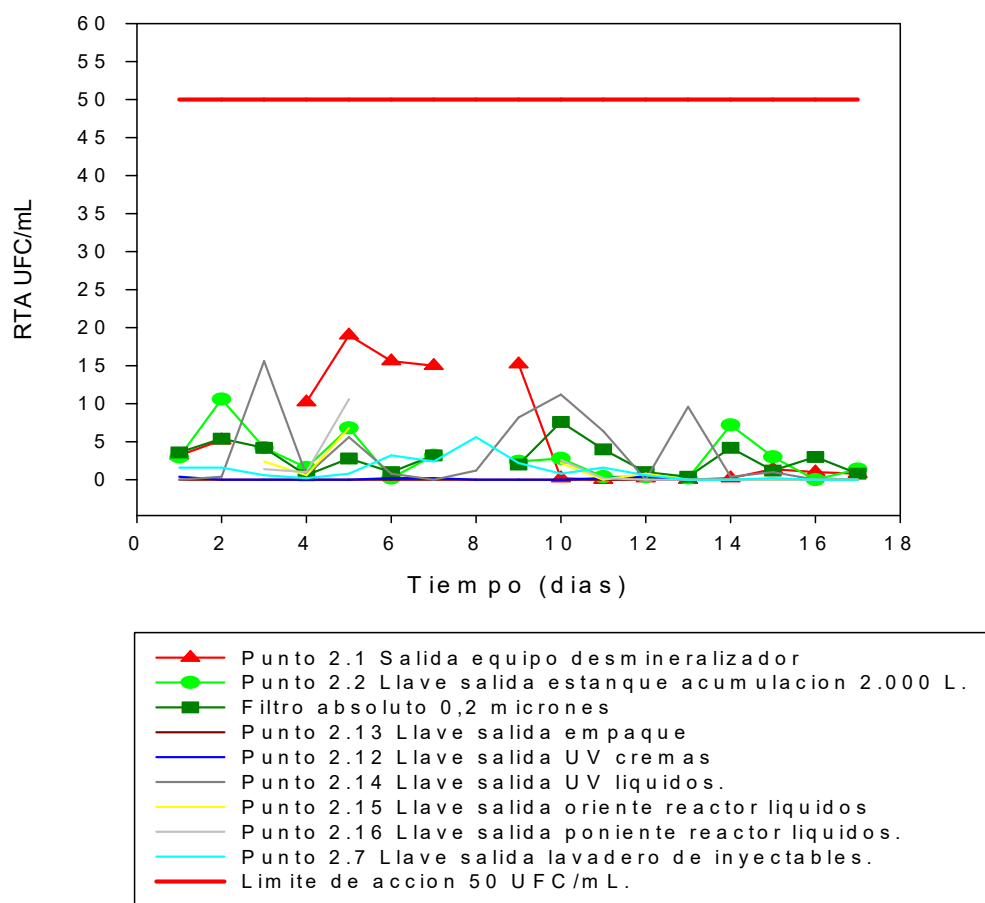


FIGURA 9: GRAFICO RTA (UFC/mL) VERSUS TIEMPO (DIAS).

Al igual que en la primera etapa, los puntos correspondientes a la salida directa del equipo desmineralizador (2.1) y al estanque (2.2), presentan valores altos de RTA en relación a los puntos de consumo ubicados en la planta. Los

valores correspondientes al equipo desmineralizador son altos, debido a que este punto no es considerado dentro de los programas de sanitización que se realizan habitualmente. El punto 2.2 (llave salida estanque de acumulación) presenta valores altos de RTA aún cuando es un punto que se encuentra dentro de los esquemas de sanitización que se realizan. Sin embargo como se lleva a cabo una sanitización con vapor, y éste corresponde al último punto del sistema en ser sanitizado, es probable que el tiempo de permanencia del vapor en el estanque así como la temperatura que se alcance en este punto no sean suficientes. No obstante, se observan mejores resultados al comparar con el muestreo en la primera etapa.

Otro punto ubicado en la sala de aguas (sala del equipo desmineralizador) que presenta un valor de RTA promedio alto en relación a los puntos de uso en la planta de producción y empaque, corresponde al filtro absoluto (primer filtro absoluto en la línea ubicado antes del estanque). Sin embargo, se demuestra la eficacia del filtro absoluto de 0,2 μm grado farmacéutico, en relación a la retención de bacterias, ya que las muestras tomadas a la salida de éste presentan un menor RTA en relación a las muestras obtenidas a la salida directa del equipo desmineralizador.

Los puntos correspondientes a las llaves de salida UV de cremas (2.12) y empaque (2.13) presentan los valores promedios de RTA más bajos y con menos desviación.

Dentro de los puntos correspondientes a la planta de producción y empaque, el que presenta un mayor valor de RTA promedio es el punto 2.14

correspondiente a la llave salida UV de la sección de líquidos. Además, se debe destacar que este punto presenta mayor desviación de los valores de RTA.

De contraste a lo que ocurrió durante la primera etapa de validación, el punto 2.7 correspondiente a la sala de lavado de inyectables, presenta bajos valores de RTA y con poca desviación.

6.2 Pruebas cuantitativas fisicoquímicas.

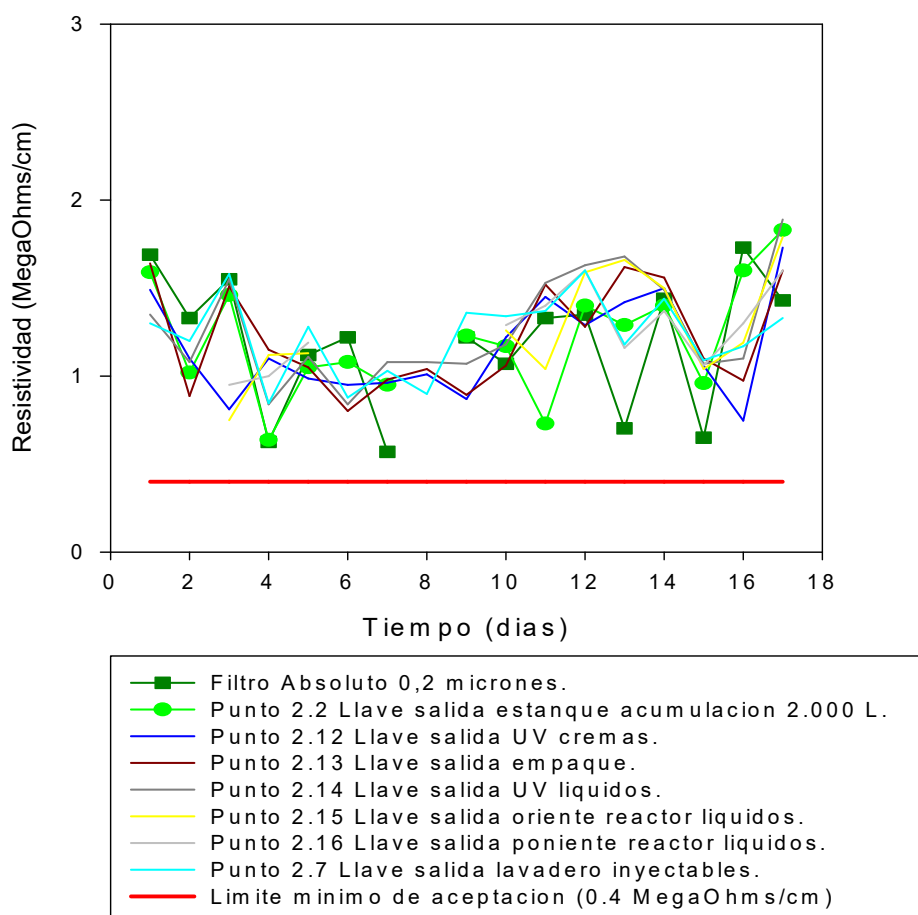


FIGURA 10: GRAFICO RESISTIVIDAD (MΩ/cm) VERSUS TIEMPO (DIAS).

La figura muestra los valores de resistividad para los puntos de muestreo. Al comparar éstos con los de la figura 7, se demuestra la eficacia de la incorporación de una columna de lecho mixto.

6.3 Pruebas cualitativas fisicoquímicas.

Para las siguientes pruebas fisicoquímicas cualitativas, se obtuvieron los siguientes resultados durante el período que duró la segunda etapa de la validación (09/11/05 – 02/12/05):

Prueba cualitativa	Resultado	Criterio de aceptación	Disposición (cumple/no cumple)
Cloruros	Ausente	Ausente	Cumple
Sulfatos	Ausente	Ausente	Cumple
Amonio	< 30 µg	< 30 µg	Cumple
Dióxido de carbono	Ausente	Ausente	Cumple
Calcio	Ausente	Ausente	Cumple
Metales pesados	Ausente	Ausente	Cumple
Sustancias oxidables	Ausente	Ausente	Cumple

TABLA 27: RESULTADOS PRUEBAS FISICOQUIMICAS CUALITATIVAS PARA LA SEGUNDA ETAPA DE LA VALIDACION.

6.4 Pruebas cualitativas microbiológicas.

Para las siguientes pruebas microbiológicas cualitativas, se obtuvieron los siguientes resultados durante el período que duró la segunda etapa de la validación (09/11/05 – 02/12/05):

Prueba cualitativa	Resultados	Criterios de aceptación	Disposición (cumple/no cumple)
Coliformes	Ausente	Ausente	Cumple
<i>Pseudomonas</i>	Ausente	Ausente	Cumple

TABLA 28: RESULTADOS PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS CUALITATIVAS PARA LA SEGUNDA ETAPA DE LA VALIDACION.

Para la realización de esta segunda etapa de la validación, se consideró una sanitización con vapor de la red y estanque con frecuencia quincenal, sin embargo la frecuencia de sanitización que se llevó a cabo fue casi semanal (ver anexo 16) a causa de las sospechas de *Pseudomonas* que se obtuvieron para las muestras analizadas. Estas sospechas se obtuvieron para los puntos 2.6 (sección de granulados) y 2.2 (llave salida estanque 2.000 L) para los días 09/11/05 y 16/11/05 respectivamente. Al igual que lo ocurrido durante la etapa de sanitización con cloramina, finalmente ninguna de estas sospechas fue confirmada al test bioquímico.

Durante la primera etapa de validación, quedo de manifiesto la eficacia del proceso de sanitización con vapor para mantener el sistema libre de *Pseudomonas*, ya que de acuerdo con los resultados de los análisis microbiológicos efectuados a las muestras obtenidas, se observó que nunca hubo sospechas ni confirmaciones de *Pseudomonas* en el sistema que estuviesen indicando contaminación en los puntos de consumo. Además, tampoco hubo indicios de contaminación por parte de unidades localizadas “río arriba” en el sistema como es el caso del equipo desmineralizador y el estanque de almacenamiento de 2.000 L.

7. Recomendaciones para mantener un bioburden bajo control en un sistema de obtención, almacenamiento y distribución de agua purificada:

Para mantener bajo control los niveles de carga microbiana y así evitar la formación de posibles biopelículas en un sistema de agua purificada se propone

tomar acciones a distintos niveles. Esto se debe de considerar ya que otros autores han demostrado experimentalmente que microorganismos objetables en sistemas de obtención de agua purificada, tales como la *Pseudomona aeruginosa*, son capaces de adherirse a componentes comúnmente utilizados en sistemas de almacenamiento y distribución del agua purificada como lo son los tipos de acero inoxidable grado 304 y 316 L³⁹. A continuación se detallan las acciones que se recomienda tomar:

7.1 Componentes “río arriba” en el sistema:

- Una frecuencia de esterilización mayor para los filtros de 1 µm y 5 µm, mientras que para el filtro de carbón activado se recomienda el retrolavado y sanitización frecuente haciendo pasar a través de este, agua a 90°C o vapor a 100°C³³.
- Una mayor frecuencia de sanitización para las resinas del equipo desmineralizador, según lo establecido en el P.O.S Mant – 005 (Sanitización Equipo Desmineralizador).
- Mayor frecuencia de limpieza para el estanque de almacenamiento de 2.000 L, empleando un detergente líquido neutro (Extran al 2%) según lo establecido en el P.O.S Mant – 106 (Limpieza Estanque de Almacenamiento de 2.000 L Sala de Aguas).

Con respecto a la metodología de la sanitización, las recomendaciones dependerán del método térmico o químico seleccionado por el laboratorio.

7.2 Métodos térmicos de sanitización:

- Si se llevan a cabo sanitizaciones periódicas con agua a altas temperaturas por un período de tiempo apropiado, todas las bacterias presentes en las biopelículas deberían ser destruidas. En otras palabras, si la superficie externa de la tubería alcanza temperaturas por sobre los 80°C, estaría indicando que todas las bacterias presentes en el interior de las tuberías serían destruidas, asumiendo un tiempo de exposición suficiente para la operación de sanitización. Este tipo de sanitización asegura la destrucción de bacterias dentro de una biopelícula²⁴.
- Se sugiere que el tiempo requerido para una sanitización efectiva puede correlacionarse a una temperatura en autoclave de 121°C. Aparentemente podría ser apropiado llevar a cabo sanitizaciones periódicas a una temperatura de 95°C por un período mayor de 100 minutos. Generalmente, una sanitización de 120 minutos de duración se sugiere para proporcionar un 20% de factor de seguridad²⁴. El período de sanitización no debería comenzar hasta que el “punto de más baja temperatura” en el sistema alcance una temperatura de 95°C. Además es importante considerar que el descenso de la temperatura posterior a la sanitización debería desarrollarse lo más rápido posible minimizando el tiempo que toma en pasar a través de temperaturas de incubación²⁴. Dependiendo del diseño, edad y naturaleza del acero inoxidable en el sistema de distribución, es posible que tome a lo más 5 a 7 días para que las bacterias reaparezcan en el flujo de agua (a

niveles de 1 UFC/100 mL o más) después de una exitosa y completa operación de sanitización²⁴.

7.3 Métodos químicos de sanitización:

- Respecto al proceso de sanitización con cloramina, Levi y cols. han propuesto que el efecto desinfectante de este compuesto sobre microorganismos objetables dentro de un sistema de agua purificada, tales como la *Pseudomona aeruginosa*, depende de la concentración de este agente desinfectante, la concentración de *Pseudomona aeruginosa* y el periodo de exposición, con consideración para el tiempo en que se alcanza el equilibrio entre la concentración de cloramina y *P. aeruginosa*, la afinidad entre el desinfectante y las células bacterianas, el número de sitios de unión para la cloramina en la célula bacteriana, la presencia de sustancias orgánicas, pH y otras características ambientales⁴⁰. Sin embargo Sanderson y cols. han demostrado experimentalmente que al tratar biopelículas de *Pseudomonas aeruginosa* con distintas concentraciones de monoclорamina por distintos tiempos (2, 4 y 8 horas), resultaba en desinfección y recuperación de la biopelícula, después de 100 horas posterior al tratamiento biocida^{41 – 43}.
- En lo relativo a métodos químicos para destruir una biopelícula establecida, otros autores señalan que se requiere de repetidos ciclos de sanitización utilizando una solución de hipoclorito de sodio. De lo contrario, una exposición inicial al cloro podría solo destruir las capas más superficiales de

la biopelícula. El cloro podría además destruir el glicocalix que correspondería al “pegamento” que mantiene la biopelícula de bacterias junta y adherida a la pared de la tubería. Esto debilitaría la estructura de la biopelícula. Por esta razón, es razonable, que posterior a la exposición con cloro se realice un enjuague con un alto flujo de agua. Luego se introduce más cloro a las tuberías para eliminar la siguiente capa de bacterias. Este ciclo de sanitización con cloro/enjuague puede requerir que se repita varias veces en días consecutivos hasta que la biopelícula acumulada haya sido removida. Para biopelículas bien establecidas, pueden ser necesarios ciclos de 3 a 10 días⁴⁴. Las sanitizaciones comúnmente se consiguen utilizando 20 ppm de cloro por 30–60 minutos. Largos períodos de enjuague incrementarán la efectividad, sin embargo, no se deben utilizar soluciones sanitizantes con una concentración de cloro de más de 50 ppm. Sanitizaciones repetidas a altas concentraciones pueden causar corrosión de los componentes humedecidos de acero inoxidable⁴⁴. De hecho no se debería de considerar métodos químicos de sanitización para sistemas de almacenamiento y distribución de agua purificada, excepto para aquellos sistemas que utilizan tuberías de PVC²⁴. Además se debe tener en cuenta que las membranas externas de las bacterias gram negativas, que comúnmente se encuentran en sistemas de agua, actúan como barrera que limitan el ingreso de muchos tipos de agentes antibacterianos químicos⁴⁵. Junto con esto, existen dos posibles mecanismos que explican la resistencia de las biopelículas, uno de ellos considera que la matriz de

glicocalix secretada por las células en una biopelícula reacciona con el agente antimicrobiano y lo neutraliza; mientras que el otro mecanismo considera que la matriz crea una barrera de difusión a los agentes antimicrobianos³⁹.

- También se debe de tener en cuenta que las sanitizaciones químicas, aún utilizando poderosos agentes oxidantes tales como el ozono, no garantizan una total destrucción de las bacterias presentes en las biopelículas, es decir, no se logran los resultados que se podrían obtener al sanitizar con agua a altas temperaturas²⁴.

8. Conclusiones.

- El proceso de sanitización con cloramina implica un gran consumo de tiempo y de agua desmineralizada para enjuague, en comparación a un proceso de sanitización con vapor. Además, no resulta ser más efectivo que el vapor de agua.
- La baja resistividad del agua atribuida inicialmente al efecto del proceso de sanitización con vapor, es por deducción consecuencia de la baja eficiencia de las resinas de intercambio iónico utilizadas.
- A consecuencia de lo anterior, se concluye en la necesidad de emplear una columna con resina mixta a la salida del desmineralizador y mantener el proceso de sanitización con vapor de agua, para la red y estanque con una frecuencia quincenal. Al utilizar una columna con resina mixta a la salida del equipo desmineralizador, se obtienen valores de resistividad apropiados para que el agua desmineralizada pueda ser hervida y de esta manera ser utilizada en la elaboración de productos farmacéuticos no estériles, sin el riesgo de que la resistividad del agua descienda a valores muy cercanos al límite mínimo de aceptación por el hecho de hervirla.
- Aparentemente un muestreo microbiológico poco representativo del bioburden durante la primera etapa de sanitización con vapor, puede

explicar los resultados contradictorios entre esta y la segunda etapa de la validación.

- De acuerdo con los resultados obtenidos para cada una de las pruebas e inspecciones efectuadas durante el programa integral de validación, se demuestra el cumplimiento con los criterios de aceptación previamente establecidos. Esto fue corroborado durante la auditoria efectuada por el Instituto de Salud Pública de Chile (I.S.P) al laboratorio Farminindustria S.A. en el mes de enero de 2006. Durante esta auditoria se acordó que la realización de la tercera y última etapa restante para el proceso de validación quedaría a cargo de otra persona y se realizaría durante el transcurso del año 2006.

9. Referencias bibliográficas.

- 1) Farquharson G. 2004. WHO Good Manufacturing Practices (GMP): Water for Pharmaceutical Use (WPU). Working document QAS/04.047/Rev.1. Department of Essential Drugs and Medicines Policy (EDM), World Health Organization, Switzerland, 17 pp.
- 2) Aulton M. 2004. Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Segunda edición. Editorial Elsevier, Madrid, 681 pp.
- 3) Domínguez MH y Vengut AP. 2001. Agua para Usos Farmacéuticos. En: Vila J, editor. Tecnología Farmacéutica: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Primera reimpresión. Editorial Síntesis; Madrid, Vol. 1, pp 609 – 623.
- 4) United States Pharmacopeial convention, Inc. 2004. General information (1231) *Water for Pharmaceutical Purposes*. In: The United States Pharmacopoeia, USP 27. Twenty – seventh revisions. The National Formulary, NF 22. Twenty-second edition. Webcom limited, Toronto, Ontario, pp 2628 – 2636.
- 5) Ansel H, Allen L y Popovich N. 1999. Oral solutions, syrups, and elixirs. En: Lippincott Williams and Wilkins, editor. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Seventh edition, Media, PA USA, pp 231 – 233.
- 6) Gennaro A. 1999. Soluciones, Emulsiones, Suspensiones y Extractos. En: Nairn J, editor. Farmacia Remington. 19ª Edición. Editorial Médica Panamericana, S.A., Buenos Aires, Tomo 2, pp 2295 – 2296.
- 7) Vega E. Optimización del sistema de obtención de agua purificada de un laboratorio farmacéutico. Internado para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, 2005.
- 8) Gándara M y Mac – Lean M. Validación del Sistema de Tratamiento de Purificación del Agua de una Industria Farmacéutica Tipo. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso, Santiago, 1990.

- 9) David H. 2002. Electrodeionization in pharmaceutical water treatment. *Pharmaceutical Technol.* 7: 36 – 42.
- 10) Pharmaceutical Inspection Convention. 2004. Recommendations on: Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non – Sterile process Validation and Cleaning Validation. PI 006 – 2. PIC/S Secretariat, 26 pp.
- 11) Aguasin^{MR}. 1981. Instrucciones de instalación, operación y mantención del equipo desmineralizador de agua modelo SM – 75 – CAT.
- 12) Collentro W. 1994. USP Purified Water Systems: Discussion of Ion Exchange Part I. *Pharmaceutical Technol.* 9: 100 – 116.
- 13) Cohen N. 1995. Pretreatment Strategies for TOC Reduction in WFI and USP Purified Water. *Pharmaceutical Technol.* 6: 96 – 104.
- 14) BarnsteadTM. 1973. Manual de instrucciones destilador BarnsteadTM.
- 15) Farindustria S.A. 2002. Procedimiento de Operación Estándar: Muestreo y Análisis químico de Aguas. Código: CC – AQ – 011, Gerencia Control de Calidad.
- 16) Laghman L, Lieberman H y Kanig J. 1976. Liquids. En: Boylan J, editor. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 2nd Edition. Lea & Febiger. Philadelphia, pp: 558 – 559.
- 17) Martinez J. 2004. Hyperthermophilic Microorganisms and USP Hot Water Systems. *Pharmaceutical Technol.* 1: 50 – 62.
- 18) Stanier R, Ingraham J, Wheelis M y Painter P. 1996. *Microbiología*. 2^a Edición. Editorial Reverté; Barcelona, 750 pp.

- 19) FDA. 1993. Guía para inspecciones de laboratorios de control de calidad farmacéutica: Guía de inspecciones de sistemas de agua de alta pureza. Guidance document. Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research, 24 pp.
- 20) Brown M, Aldrich H y Gauthier J. 1995. Relationship between Glycocalyx and Povidone – Iodine Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) Biofilms. *Applied and Environmental Microbiology*.1: 187 – 193.
- 21) Mueller P y Paulson D. 1997. Microbial Control and Sanitization of Membrane-Based Pure Water Treatment Systems. <http://www.gewater.com> (página visitada el 09 de febrero de 2006).
- 22) Flores J. 1997. Antisépticos generales y locales. En: Flores J, editor. *Farmacología Humana*. Tercera edición. Editorial Masson; Barcelona, pp 1216.
- 23) Shang Ch y Blatchley E. 1999. Differentiation and Quantification of Free Chlorine and Inorganic Chloramines in Aqueous Solution by MIMS. *Environmental Science & Technology*. 13: 2218 – 2223.
- 24) Collentro W. 1995. Microbial Control in Purified Water Systems – Case Histories. *Ultrapure Water Journal*. April: 30 – 36.
- 25) World Health Organization. 2004. Quality Assurance of Pharmaceuticals: a compendial of guidelines and related materials. Update edition. *Good Manufacturing Practices and Inspection*, WHO Geneva, 236 pp.
- 26) Farindustria S.A. 2003. Procedimiento de operación estándar: validación y revalidación, conceptos y aplicación. Código: GC – SOP – 003, Gerencia Garantía de la Calidad.
- 27) Gómez M. Validaciones. *Boletín*.
- 28) Gillian Ch, Roger A y Anik E. 1998. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF), segunda parte: Validación. *Organización Mundial de la Salud*, Ginebra, 158 pp.

- 29) Ramírez E, Henríquez N, Wuth J, Reyes M, Escobar I y Jara R. 1999. Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la Industria de Productos Farmacéuticos. Ministerio de Salud. Instituto de Salud Pública de Chile, 158 pp.
- 30) Keer D. Gathering validation documentation for pharmaceutical water systems. Ionics Life Sciences.
- 31) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2001. Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use. Committee for proprietary medicinal products (CPMP), Committee for veterinary medicinal products (CVPM). London, 5 pp.
- 32) Farminindustria S.A. 2002. Procedimiento de operación estándar: Operación Filtro de Profundidad. Código: Mant – 021, Gerencia Producción.
- 33) I.T.O/Engineering Services. 1991. Purified Water System Guidelines. Boletín.
- 34) Farminindustria S.A. 2005. Procedimiento de operación estándar: Control y Cambio de Filtro de Agua Equipo Desmineralizador. Código: Mant – 020, Gerencia Producción.
- 35) Nucleonpore USA. Nucleonpore Cartridge Filtration: CXPORE Melt Blown PB Filter Series. Inpex Filtration Products, Inc. Miami, United States of America.
- 36) Nucleonpore USA. Nucleonpore Cartridge Filtration: QAPORE – Polypropylene PB filter series. Inpex Filtration Products, Inc. Miami, United States of America.
- 37) Whatman, Inc. Nuclepore®, DI Series Pleated Hydrophilic PVDF Media Pharmaceutical/Biotech Grade Filter Cartridge. Nuclepore Process Business, United States of America.
- 38) Barron j y Ashton C. The Effect of Temperature on Conductivity Measurement. TSP – 07 Issue 2. Technical Services Department, Reagecon Diagnostics Ltd. Shannon Free Zone, Country Clare, Ireland, 5 pp.

- 39) Vanhaecke E, Remon J, Moors M, Raes F, De Rudder D y Van Peteghem A. 1990. Kinetics of *Pseudomonas aeruginosa* Adhesion to 304 and 316-L Stainless Steel: Role of Cell Surface Hydrophobicity. Applied and environmental microbiology. 3: 788-795.
- 40) Levi M, Stepanova S, Tunik A, Livshits M y Slizkova M. 1988. Mechanism of the interaction of chloramines with *Pseudomonas aeruginosa*. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 4: 17 – 21.
- 41) Sanderson S y Stewart P. 1997. Evidence of bacterial adaptation to monochloramine in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms and evaluation of biocide action model. Biotechnology and bioengineering. 56: 201 – 209.
- 42) Cochran W, Suh S, McFeters G y Stewart P. 2000. Role of RpoS and AlgT in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm resistance to hydrogen peroxide and monochloramine. Journal of Applied Microbiology. 3: 546 – 53.
- 43) Cochran W, McFeters G y Stewart P. 2000. Reduced susceptibility of thin *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to hydrogen peroxide and monochloramine. Journal of Applied Microbiology. 1: 22 – 30.
- 44) Edstrom Industries. 2003. Sanitization of Automated Watering Systems. Edstrom Industries Inc, Waterford, Wisconsin, 7 pp.
- 45) McDonnell G y Denver A. 1999. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. Clinical Microbiology Reviews. 1: 147 – 179.
- 46) Collentro A. 2004. Design Economics for USP Purified Water Systems. Pharmaceutical Processing. <http://www.pharmpro.com> (página visitada el 12 de diciembre de 2005). Reed Business Information.
- 47) Aguasin^{MR}. 1991. Catálogo de operación del filtro de profundidad.

- 48) Catalan E. Producción, almacenamiento y distribución de agua de alta pureza en una industria farmacéutica. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso, Santiago, 1993.

10. Anexos.

1. Análisis del sistema de obtención de agua purificada de Farminindustria S.A.
2. Puntos de muestreo establecidos para los diferentes tipos de agua según el “Plan de Muestreo de Aguas de Farminindustria S.A.”.
3. Plano de la planta farmacéutica donde se especifican los puntos de muestreo considerados para la validación del sistema de obtención de agua purificada.
4. Introducción común a los protocolos redactados.
5. Protocolo de calificación de la instalación (IQ).
6. Protocolo de calificación operativa (OQ).
7. Protocolo de calificación de desempeño (PQ).
8. Informe de calificación de la instalación (IQ): comprobación de la documentación.
9. Informe de calificación de la instalación (IQ): comprobación de la conformidad con el diseño y las especificaciones.

10. Informe de calificación de la instalación (IQ): comprobación de materiales en contacto con el producto (agua desionizada).
11. Procedimientos operativos estándares desarrollados e implementados para la validación.
12. Certificado de calibración resistivímetro MYRON™ L 750.
13. Alternativas propuestas para evitar la contaminación del sistema de tuberías de agua desionizada por efecto del vapor de agua empleado para sanitizar.
14. Actividades realizadas sobre el sistema durante la primera etapa del proceso de validación.
15. Notas explicativas relacionadas con el muestreo durante el proceso de validación.
16. Actividades desarrolladas en el sistema durante la realización de la segunda etapa de la validación.
17. Resultados de las pruebas cuantitativas fisicoquímicas (pH y porcentaje de sólidos totales) obtenidos durante la segunda etapa de la validación.

18. Observaciones para la segunda etapa del proceso de validación del sistema de obtención de agua purificada.
19. Resultados de los análisis fisicoquímicos realizados al agua desionizada hervida para uso en productos, durante la primera etapa de la validación.
20. Resultados de los análisis fisicoquímicos realizados al agua desionizada hervida para uso en productos durante la segunda etapa de la validación.
21. Antecedentes calidad fisicoquímica agua desionizada en Farminindustria S.A. año 2003.
22. Antecedentes calidad fisicoquímica agua desionizada en Farminindustria S.A. año 2004.
23. Antecedentes calidad fisicoquímica agua desionizada en Farminindustria S.A. año 2005.
24. Antecedentes calidad microbiológica agua desionizada año 2004.
25. Antecedentes calidad microbiológica agua desionizada año 2005.

26. Antecedentes calidad fisicoquímica agua desionizada hervida para uso en productos en Farminindustria S.A. año 2005.
27. Antecedentes calidad microbiológica agua desionizada hervida para uso en productos en Farminindustria S.A. año 2005.
28. Dibujo esquemático del equipo desmineralizador AGUASIN^{MR}.
29. Diagrama descriptivo para la disposición de los componentes en el sistema de obtención de agua purificada y procesos que se llevan a cabo.
30. Pautas de evaluación para los ítems de validación e instalaciones de agua, establecidas en la “Guía de inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la industria de productos farmacéuticos” emitida por el Instituto de Salud Pública de Chile (I.S.P).

ANEXO 1. Análisis del sistema de obtención de agua purificada de Farminindustria S.A.

En la USP, no existen métodos de producción definidos para la obtención de agua purificada, solo se señala que es producida por procesos adecuados. Esto se traduce en innumerables configuraciones posibles para el diseño, las cuales pueden ser validadas para cumplir con los atributos requeridos para el producto⁴⁶.

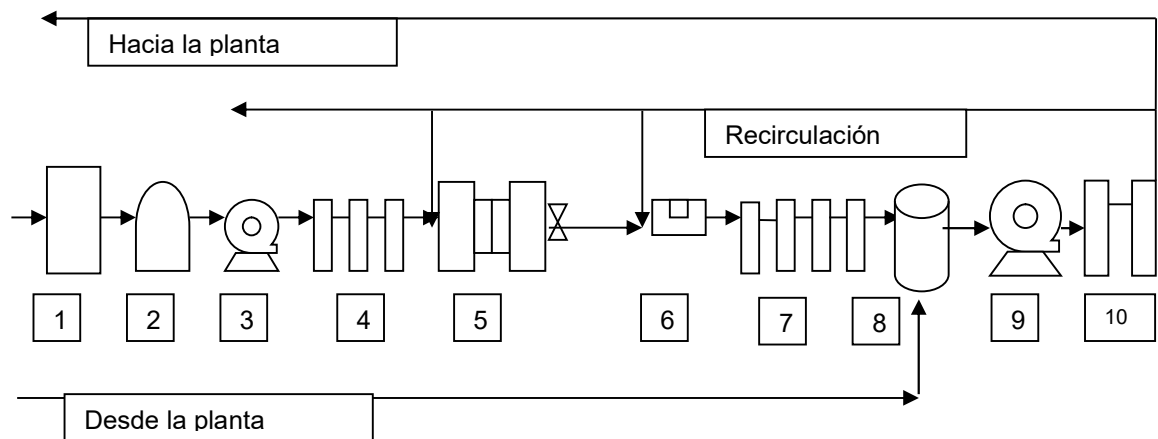


FIGURA 1: SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA PURIFICADA EN FARMINDUSTRIA S.A.

A lo largo del sistema de obtención de agua purificada de Farminindustria S.A., es posible distinguir varias fases en la purificación del agua, las cuales incluyen muchos de los pasos de tratamiento que se encuentran normalmente en un sistema de agua purificada. Las etapas de tratamiento se describen a continuación:

Pre tratamiento:

El agua potable de alimentación proveniente de la red pública es almacenada para garantizar un suministro constante a la planta. Primero se recibe en un estanque de acumulación elevado de 15 m³, para luego pasar a un estanque subterráneo de almacenamiento con capacidad para 60 m³ (Nº 1), construido de hormigón armado, y que cuenta además con una válvula flotador que permite el control del nivel de llenado.

La etapa de pre tratamiento para el agua de alimentación permite la remoción de los cuatro contaminantes básicos que encontramos en el agua: material particulado, compuestos orgánicos, compuestos inorgánicos y bacterias³³. Para conseguir esto el agua potable debe pasar a través de una serie de unidades de pre filtración.

Las aguas de alimentación frecuentemente contienen sólidos suspendidos. Tales sólidos suspendidos pueden ser perjudiciales para las resinas de intercambio iónico. Los métodos más comunes para la remoción incluyen: coagulación, floculación, sedimentación, filtración o una combinación de estos procesos³³.

Los procesos de coagulación, floculación y sedimentación son normalmente utilizados para la remoción de coloides. La presencia de coloides (partículas entre 0,005 a 0,2 micrones de tamaño y que resisten la sedimentación) en el agua de alimentación es lo más difícil de manejar ³³.

Desde el estanque de acumulación de 60 m³, el agua es propulsada hacia un filtro de profundidad marca AGUASIN^{MR} (Nº 2) el cual consiste en capas filtrantes agrupadas según su granulometría y una serie de capas soportantes. El equipo realiza la separación física de las impurezas que contiene el agua mediante el filtro de profundidad, cargado con materiales filtrantes de diferentes granulometrías y pesos específicos⁴⁷. Las capas filtrantes se ordenan ubicando las de mayor granulometría en la parte superior, seguidas por la de menor granulometría, por lo tanto el agua a filtrar pasa en forma descendente a través de las capas filtrantes, las partículas en suspensión más grandes son retenidas por la primera capa y las más pequeñas por las restantes. Este tipo de filtros conocidos también como filtros multimedia alcanzan una mejor remoción y distribución de las partículas sólidas debido a las capas filtrantes de diferentes densidades, las cuales permanecen en el mismo lugar después del retrolavado³³. El proceso de filtración a través del filtro de profundidad continuará hasta que todo el medio filtrante, no solo la capa superior, se bloquee³³.

Los filtros de profundidad pueden servir de medios en donde las bacterias pueden proliferar, por esta razón se recomienda que el agua que ingresará al filtro debe ser clorada, en este caso con el agua potable de alimentación no debería de haber problemas. De todas maneras se recomienda realizar sanitizaciones frecuentes para este tipo de filtros, considerando que los materiales de construcción del filtro deben de ser tolerantes a los procedimientos de sanitización a realizar.

Estos filtros multimedia de profundidad pueden estar constituidos por antracita, carbón o arena y corresponden al método más común para remover sólidos suspendidos. Estos filtros profundos remueven la mayoría de las partículas gruesas suspendidas en un rango de 10 a 40 micrones, por lo mismo se utilizan primariamente para proteger al resto de los componentes que le siguen dentro del sistema y así evitar que estos sean bloqueados con largas partículas³³.

Cuando se instala un filtro de profundidad, a continuación debería existir un filtro de 5 micrones para retener cualquier resto del medio filtrante que pudiese liberarse del filtro³³. Para el caso de Farminindustria S.A., desde el primer pre filtro (filtro de profundidad) el agua pasa a través de una serie de otros prefiltros (Nº 4) previos al ingreso al equipo desmineralizador, el orden de estos prefiltros en el sistema se detalla a continuación:

- 1) Filtro carbón activado pulverizado (Nº 4 en la línea del sistema).
- 2) Filtro nominal 5 µm (Nº 5 en la línea del sistema).
- 3) Filtro nominal 1 µm (Nº 6 en la línea del sistema).

A pesar de que se encuentra establecido que el agua potable de alimentación debe ser clorada, para que se ejerza una actividad bacteriostática sobre ciertos organismos, el filtro de carbón activado es comúnmente utilizado para remover cloro y compuestos de cloramina presentes en el agua de alimentación⁹. Este proceso de filtración protege a los componentes río abajo en el sistema, del daño provocado por la acción oxidativa de los compuestos clorados, de esta manera se evita la degradación de las resinas de intercambio iónico en el equipo desmineralizador y se protege además al resto de los componentes del sistema de material de acero inoxidable. El filtro de carbón permite la adsorción de cloro por medio de la acción del carbón activado pulverizado, este tipo de filtros permiten además adsorber compuestos orgánicos de bajo peso molecular. Sin embargo este filtro (sobre todo en sus capas más profundas) es susceptible a la proliferación microbiana ya que remueve la protección contra bacterias entregada por el cloro del agua potable, por lo mismo este filtro no presenta una vida infinita y debe ser cambiado cuando sus cualidades adsorptivas estén agotadas. Debido a que son propensos a permitir el crecimiento bacteriano y la

liberación de bacterias, endotoxinas, compuestos orgánicos y partículas finas de carbón, se tiene a la salida de este filtro, 2 filtros nominales (de 5 μm y 1 μm) constituidos por membranas de polipropileno con el objeto de retener cualquier resto de impureza emanado del filtro de carbón activado.

Se debe considerar que es muy importante para el diseño del sistema el tamaño o la profundidad del filtro para prevenir fugas o pérdida de medio filtrante a causa de un flujo de agua inadecuado.

Los filtros de tipo granular o filtros de cartuchos son los comúnmente utilizados en la pre filtración. Ellos se encargan de remover contaminantes sólidos provenientes del agua de alimentación y protegen al resto de los componentes del sistema de la contaminación que puede llegar a inhibir el desempeño de los equipos y acortar su tiempo de vida útil⁴.

Estos filtros se localizan en la sala de aguas N° 1 o también llamada sala del equipo desmineralizador perteneciente a la sección de mantención.

Equipo desmineralizador:

Farindustria S.A. cuenta con un equipo desmineralizador de agua marca AGUASIN^{MR}, modelo SM – 75 – CAT de operación manual (N° 5), para un caudal mínimo de 1,2 m³/h y un caudal máximo de 2,5 m³/h. Este equipo está destinado a eliminar los sólidos disueltos en el agua entregándola con una resistencia eléctrica específica mínima de 200.000 Ohms/cm. (que equivale a una conductividad máxima de 5 micro/mhos/cm utilizando un agua de alimentación con 800 ppm de CaCO₃ de sólidos totales¹¹.

El equipo consta de una columna catiónica cargada con una resina catiónica fuertemente ácida, una columna aniónica cargada con resina aniónica fuertemente básica, una columna tampón cargada con resina débilmente ácida y una columna rectificadora cargada con resina débilmente ácida¹¹.

Las columnas son de forma cilíndrica vertical construidas en acero CAP A – 37 – 24 – ES con fondos bombeados. Cada columna está revestida interiormente con resinas epóxicas de alta estabilidad química, para protección contra la corrosión, exteriormente están protegidas con pintura anticorrosiva¹¹.

Se debe considerar que la selección de las válvulas es crítica para una operación satisfactoria del sistema de purificación de agua. La idea es que las válvulas puedan ser apropiadamente limpiadas y sanitizadas sin necesidad de desarmarlas por completo. Válvulas de tipo sanitarias se recomiendan para todas las locaciones previas al filtro de carbón activado y válvulas de diafragma con interiores sanitarios se recomiendan posterior al filtro de carbón activado. Las válvulas de tipo sanitario se mantiene relativamente libres de bacterias debido a que el agua de alimentación es normalmente clorada donde estas válvulas son utilizadas. Las válvulas con diseño de diafragma no proporcionan sitios que soporten el crecimiento bacteriano³³. Debido a esto, el equipo posee en su frente un manifold de comando, con válvulas de diafragma dispuestas adecuadamente, mediante cañerías de funcionamiento¹¹.

Para controlar la cantidad de agua que pasa por el equipo desmineralizador, al ingreso del equipo desmineralizador existe un medidor de caudal de ¾ “, que permite controlar los caudales de operación, tanto en servicio como en regeneración¹¹.

Para el control de la calidad del agua, el equipo cuenta con dos luces CulliganTM de control de resistencia específica. Además el equipo tiene acoplado un resistivímetro que permite verificar la calidad del agua purificada que está entregando el equipo desmineralizador.

Presión de trabajo	30 – 60 psig
Caudal de trabajo mínimo	1,2 m ³ /h
Caudal de trabajo máximo	2,5 m ³ /h
Presión de prueba	100 psig
Temperatura de trabajo	5 a 50°C
Consumo de HCl por regeneración	110 Kg. al 30%
Consumo de NaOH por regeneración	100 Kg. al 45%

TABLA 1: CARACTERISTICAS TECNICAS DEL EQUIPO DESMINERALIZADOR AGUASIN^{MR} MODELO SM – 75 - CAT.

El procedimiento que debe emplearse para regenerar el equipo desmineralizador de agua una vez agotado se encuentra apropiadamente descrito en el procedimiento de operación estándar: Mant – 017 (Regeneración equipo desmineralizador de agua) y tiene como referencia los pasos establecidos por el fabricante AGUASIN^{MR}.

Dentro de las mayores desventajas para los equipos de intercambio iónico que se regeneran químicamente tenemos:

- El requerimiento de reactivos químicos riesgosos para la regeneración de las resinas de intercambio iónico. Esto normalmente requiere que estos productos químicos sean adquiridos, almacenados y manejados bajo condiciones controladas, neutralizados después de su uso, y dispuestos en el ambiente de una manera segura³³.
- Las resinas de intercambio iónico permiten el crecimiento de bacterias y deben ser regularmente sanitizadas para prevenir la contaminación en etapas posteriores dentro del sistema, tales como el almacenamiento y la distribución. El método más efectivo de sanitización del sistema de intercambio iónico es la regeneración de las resinas. Si el lecho desionizante (resina de intercambio de iones) se regenera de forma regular, será posible mantener un patrón microbiológico aceptable para el agua desionizada².

Sanitización por luz UV

Aunque la longitud de onda de la radiación UV está comprendida entre 15 y 330 nm, el intervalo de máxima actividad bactericida es mucho más estrecho (220 – 280 nm), con una región óptima en torno a 265 nm. Así como la radiación ionizante hace que los electrones salgan de los átomos a su paso, la radiación UV no posee la energía suficiente para ello y sólo hace que los electrones se exciten. Su poder de penetración es muy inferior al de la radiación ionizante, por lo que se tiende a utilizarla para destruir a los microorganismos que se encuentran en el aire o sobre las superficies².

El efecto bactericida de la luz UV se debe a la formación de enlaces entre bases adyacentes de pirimidina en la molécula de ADN, con la consiguiente producción de dímeros que suelen ser de timina, aunque también se han identificado otros tipos. La presencia de dímeros de timina altera la integridad estructural de la cadena de ADN, impidiendo la replicación del cromosoma. Algunas células pueden reparar el ADN dañado mediante distintos mecanismos, lo que potencia su resistencia a la radiación².

Se considera que las lámparas UV en línea dentro del sistema, que emiten a una longitud de onda de 254 nm, pueden incluso ser utilizadas para “sanitizar” el agua en un sistema continuo⁴. Cabe destacar que para que las unidades ultravioleta sean efectivas, la capa de agua que pasa por

la lámpara debe de ser lo más delgada posible. La efectividad de la unidad cae de manera exponencial con el incremento en el grosor de la capa de agua. El agua debe fluir lo suficientemente lento para asegurar un adecuado tiempo de residencia de las bacterias en la zona de radiación³³.

También se señala que la luz UV impacta sobre el desarrollo de biopelículas por reducción de la cantidad de nuevas colonizaciones microbianas en el sistema; sin embargo, es solo parcialmente efectiva contra microorganismos planctónicos⁴. Por si sola, la radiación UV no se considera como una herramienta efectiva, ya que no elimina las biopelículas existentes. Sin embargo cuando se complementa con sanitizaciones típicas del tipo químicas o físicas, es más efectiva y puede prolongar el intervalo entre sanitizaciones del sistema⁴.

Inmediatamente a la salida del equipo desmineralizador se localiza una unidad UV (Nº 6) cuya irradiación se utiliza para controlar la proliferación bacteriana⁹.

En la planta de producción, los siguientes puntos consideran unidades de desinfección UV:

- Líquidos
- Sala destilador
- Empaque
- Cremas

Farminindustria S.A. cuenta en los puntos anteriormente mencionados, lámparas UV modelo Steritron™ de 254 nm de emisión. Para las secciones de producción que cuentan con lámparas de luz UV de manera previa a los puntos de salida del agua purificada, existen procedimientos operativos estándares para la adecuada operación y mantención de estas.

De manera que es imprescindible mantener las luces UV correctamente para que funcionen. Las mangas de vidrio alrededor de las lámparas deberán mantenerse limpias o disminuirá su eficacia. En las unidades de lámparas múltiples deberá haber un sistema para determinar que cada lámpara esté funcionando. Se deberá recordar que como máximo la luz UV sólo eliminará el 90% de los organismos que entran en la unidad¹⁹.

Sistema de filtros nominales y absolutos

Cabe destacar que antes de iniciar el proceso de validación, el sistema contaba a la salida del equipo desmineralizador y previo al estanque de un filtro nominal de 0,5 µm seguido de un filtro nominal de 0,3 µm. Posterior al estanque contaba con filtros nominales del mismo tipo y en la misma secuencia. Al iniciar el proceso de validación se establece una nueva configuración para el sistema que consiste en los siguientes filtros nominales previos al estanque (Nº 7):

- Filtro 1 µm.
- Filtro 0,5 µm.
- Filtro 0,2 µm nominal 99.98% eficiencia.
- Filtro 0,2 µm absoluto grado farmacéutico FDA.

Se debe considerar que con la antigua configuración, y en concordancia a lo que señalan los registros de análisis químicos y microbiológicos de agua purificada en Farminindustria S.A., nunca se presentaron grandes problemas para alcanzar los criterios de aceptación especificados tanto físicoquímicos como microbiológicos.

A la salida del estanque de almacenamiento de 2.000 L se localiza un filtro nominal de 0,2 µm y un filtro absoluto de 0,2 µm (Nº 10).

Estanque de almacenamiento

El almacenamiento y distribución del agua debería trabajar en conjunto con la planta de generación para asegurar una consistente entrega de agua a los puntos de uso y para asegurar una óptima operación de las plantas de generación o tratamiento de aguas.

Requerimientos para el estanque de almacenamiento (Nº 8):

El estanque de almacenamiento de agua utilizado en el sistema sirve para un gran número de importantes propósitos. El diseño y el tamaño del estanque debería tomar en consideración lo siguiente¹:

Capacidad:

- Permitir una capacidad de amortiguación entre el continuo estado de generación de agua purificada por parte del equipo desmineralizador y las potencialmente variables demandas de agua simultáneas en los puntos de uso.
- Asegurar que el equipo desmineralizador es capaz de operar por períodos significativos de manera de evitar las ineficiencias y colapsos del equipo que ocurren cuando este se regenera de forma muy frecuente.
- Proporcionar por un corto tiempo una capacidad de reserva ante el eventual caso de que el equipo desmineralizador falle o sea incapaz de producir agua a causa de una sanitización o ciclo de regeneración. Cuando se determina el tamaño de tal capacidad de reserva se deberían de tomar consideraciones para proveer de suficiente agua para completar un batch en proceso, proceso productivo, o bien otro período lógico de demanda.

Consideraciones para el control de la contaminación¹:

- El espacio superior dentro de un estanque de almacenamiento es un área de riesgo en donde las gotas de agua y el aire pueden estar en contacto a temperaturas que estimulen la proliferación de microorganismos. El anillo de distribución del agua debería de estar configurado para asegurar que el espacio superior interno del estanque de almacenamiento se encuentra efectivamente humedecido por un flujo de agua.
- Los espacios terminales o de salida del agua desde el estanque, deberían de estar configurados para evitar puntos muertos en donde se pueda desarrollar contaminación microbiológica.
- Filtros de venteo son acoplados al estanque de almacenamiento de manera de permitir la fluctuación de los niveles internos de líquido. Los filtros deberían permitir la retención bacterias, ser esterilizables, hidrofóbicos y configurados de manera de poder desarrollar el test de integridad *in situ*.

El componente del tanque de retención que genera más discusión es el filtro de ventilación. Se espera que exista algún programa para probar la integridad de este filtro para asegurar así que esté intacto. Típicamente, los filtros ahora están forrados para evitar que el condensado o el agua bloquee el filtro de ventilación hidrofóbico. Si esto ocurre, es posible o que el filtro se rompa o que el estanque se desplome. Existen métodos para probar la integridad de los filtros de ventilación en su lugar. Por lo tanto, se espera que se coloque el filtro de ventilación en una posición fácilmente accesible en el estanque de retención. Para el caso de Farminindustria S.A. existe un procedimiento

operativo estándar que establece como se debe llevar a cabo el test de integridad para el filtro hidrofóbico, esta prueba se realiza con una frecuencia anual.

Bombas centrífugas sanitarias

Estas deberían ser de un diseño sanitario con sellos apropiados que eviten la contaminación del sistema¹.

Existe además previo ingreso a los filtros que anteceden al equipo desmineralizador, una bomba centrífuga sanitaria auxiliar (Nº 3) que permite propulsar el agua que sale desde el filtro de profundidad hacia el sistema de filtros previos al desmineralizador. Existe otra bomba (Nº 9) a la salida del estanque de almacenamiento en la sala del equipo desmineralizador que funciona de manera continua ya que impulsa el agua purificada a través de dos filtros del tipo nominal y absoluto ambos de tamaño de poro de 0,2 µm, los cuales se ubican a la salida del estanque de acumulación. De esta forma el agua es impulsada desde la sala de aguas Nº 1, a través del sistema de tuberías de acero inoxidable hacia los puntos de uso en la planta de producción y empaque.

En la sala del destilador a la salida del estanque de acumulación para el agua purificada, existe otra bomba cuyo funcionamiento no es continuo, ya que se utiliza solo cuando se requiere de agua purificada para el lavado de ampollas en el área de manufactura estéril, y esto dependerá del programa de producción.

Se debe tener en cuenta que las bombas se queman y las partes se gastan. Además si las bombas están estáticas y no funcionan continuamente, su depósito puede ser un área estática donde yace el agua¹⁹.

Sistema de distribución

El agua es conducida desde la sala de aguas Nº 1, a través del sistema de tuberías de acero inoxidable hacia los puntos de uso en la planta de producción y hacia la sala de aguas Nº 2 que corresponde a la sala del destilador, ubicada en la planta de producción en el sector del área de manufactura estéril.

Requerimientos para el sistema de distribución de aguas:

La distribución de agua purificada, agua altamente purificada y agua para inyectables debería realizarse utilizando una circulación continua a través de anillos en las tuberías. La filtración no debería de utilizarse en los anillos de distribución, o en la salida de los puntos de consumo para el control de la contaminación microbiológica. Tales filtros permiten mantener la contaminación en el sistema.

Instrumentos en línea dentro del sistema para medición de parámetros

En relación a los instrumentos de control para ciertos parámetros críticos del proceso, el sistema considera manómetros de presión en escala PSI/bar ubicados de manera previa y a la salida de cada filtro, así como también existe un medidor de resistividad acoplado al equipo desmineralizador, el cual nos permite verificar a partir de que momento el equipo se encuentra entregando agua purificada con una adecuada resistividad para ser utilizada en las actividades que requieran de ella en la planta de producción.

Modalidades de recirculación existentes en el sistema de obtención de agua purificada de Farminindustria S.A.

El hecho de que un sistema sea circulatorio o unidireccional también es una consideración importante del diseño. Es obvio que es menos probable que el agua en movimiento constante tenga altos niveles de contaminantes. Un sistema de agua unidireccional básicamente es un “punto muerto”¹⁹.

Para el sistema de agua purificada de Farminindustria S.A. existen tres modalidades de recirculación, dos de ellas se localizan en la sala de aguas (sala del equipo desmineralizador) y la otra se lleva a cabo entre el estanque de acumulación de la sala de aguas y la planta de producción y empaque.

A continuación se esquematizan las modalidades de recirculación existentes:

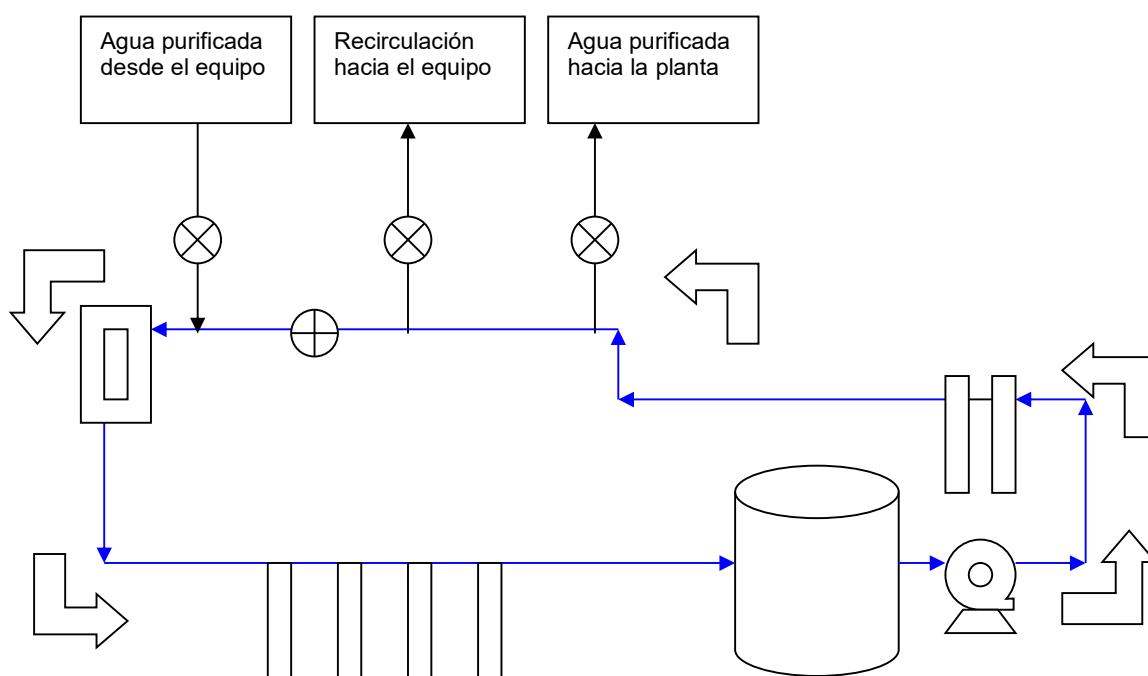


FIGURA 2: RECIRCULACION ENTRE EL ESTANQUE DE ACUMULACION DE LA SALA DE AGUAS Y LA LAMPARA DE LUZ UV.

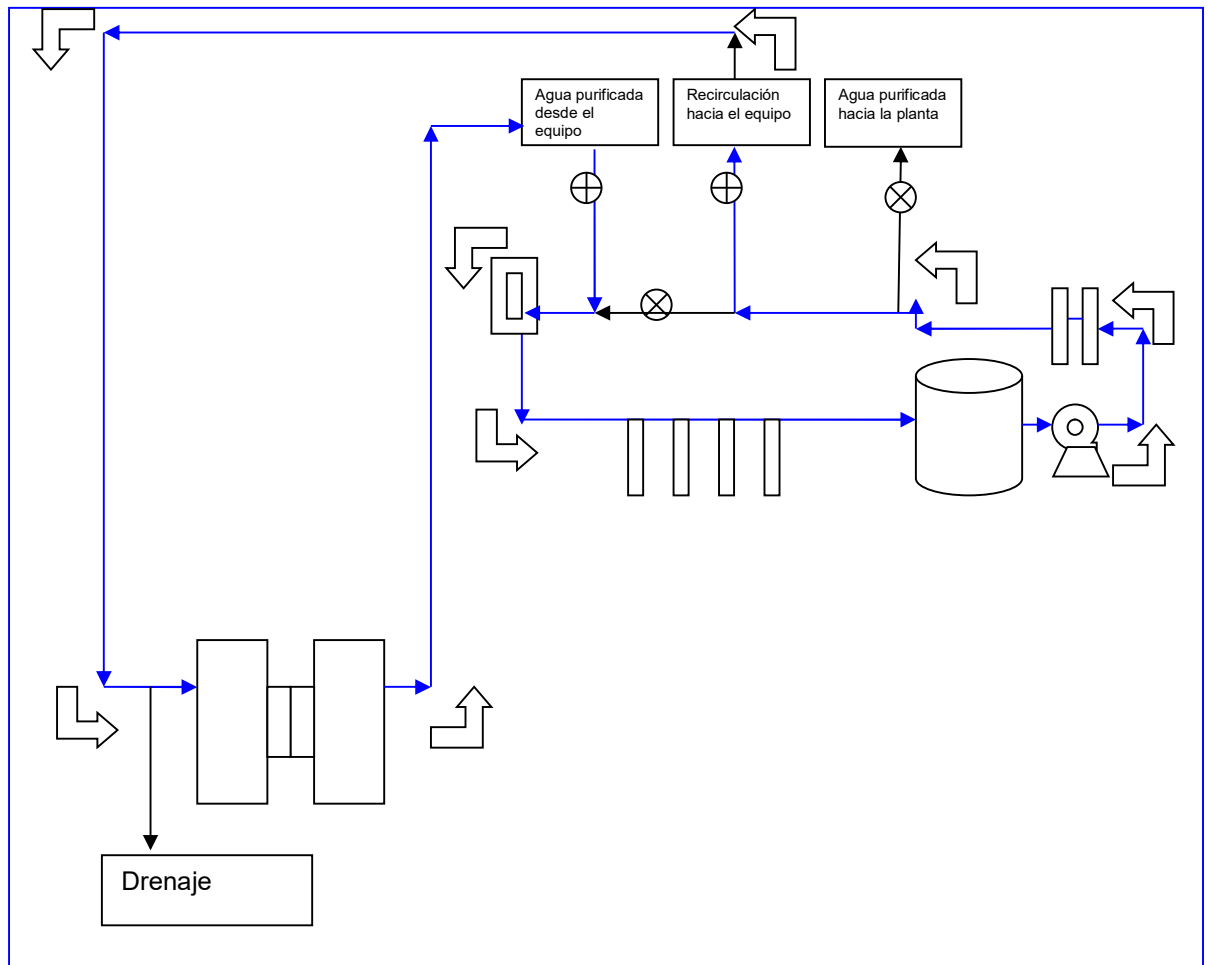


FIGURA 3: RECIRCULACION ENTRE EL ESTANQUE DE ACUMULACION DE LA SALA DE AGUAS Y EL EQUIPO DESMINERALIZADOR

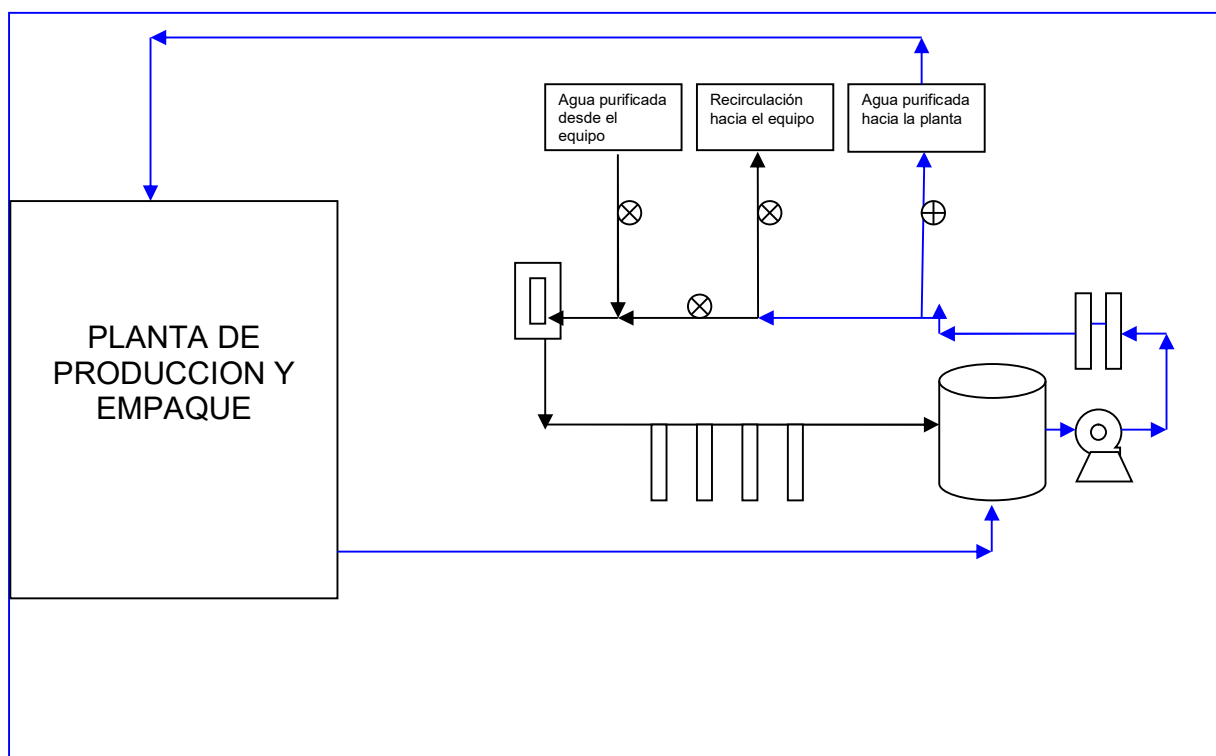


FIGURA 4: RECIRCULACION ENTRE EL ESTANQUE DE ACUMULACION DE LA SALA DE AGUAS Y LA PLANTA DE PRODUCCION Y EMPAQUE.

ANEXO 2. Puntos de muestreo establecidos para los diferentes tipos de agua según el “Plan de Muestreo de Aguas de Farminindustria S.A.”

PUNTOS DE MUESTREO		FRECUENCIA	
1. -	AGUA POTABLE		
EXTERIOR PLANTA		Microbiológico	Físico – Químico
1.1	Jardín: agua desde la red municipal.	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
1.2	Estanque Almacenamiento 15 m3 (lado izquierdo)	Cada 6 meses	Cada 6 meses (5)
1.3	Estanque Almacenamiento 15 m3 (lado derecho)	Cada 6 meses	Cada 6 meses (5)
1.4	Estanque Subterráneo 60 m3	Según históricos	Según históricos (4)
1.5	Posterior filtro cuarzo/carbón	Cada 3 meses	1 vez al año (5)
SECCION INYECTABLE			
1.6	Lavamanos entrada (sección lavado)	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
1.7	Lavamanos material (sección lavado)	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
1.8	Lavamanos entrada (área estéril)	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
1.9	Lavadero (preparación de producto)	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
SECCION COMPRIMIDOS			
1.10	Lavadero entrada	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
SECCION GRANULADO			
1.11	Lavadero (sala de lavado)	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
SECCION RECUBIERTO			
1.12	Lavadero (sala de lavado)	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
SECCION PRODUCCION CREMAS			
1.13	Lavadero	Cada 6 meses	1 vez al año (5)

PLAN DE MUESTREO DE AGUAS EN FARMINDUSTRIA

PUNTOS DE MUESTREO		FRECUENCIA	
1. -	AGUA POTABLE		
CONTROL DE CALIDAD		Microbiológico	Físico – Químico
1.14	Lavamanos (entrada sala siembra)	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
1.15	Lavamanos (Lab. Microbiología)	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
1.16	Lavamanos (Lab. Fisicoquímico)	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
1.17	Lavadero (material análisis F.Q)	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
1.18	Lavadero (material análisis microbiológico)	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
SECCION PRODUCCION LIQUIDOS			
1.19	Lavadero	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
SECCION EMPAQUE (Lavado de material)			
1.20	Lavadero Llave norte	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
1.21	Lavadero Llave sur	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
SECCION EMPAQUE (Acondicionamiento)			
1.23	Lavamanos Llave Norte	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
1.24	Lavamanos Llave Sur	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
SECCION PRODUCCION SUPOSITORIO			
1.25	Lavadero	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
SECCION CENTRAL DE PESADA			
1.26	Lavadero	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
SECCION SALA MUESTREO			
1.27	Lavamanos	Cada 6 meses	1 vez al año (5)
2	AGUA DESIONIZADA	FRECUENCIA	
SECCION SALA DE AGUA		Microbiológico	Físico – Químico
2.1	Posterior a Equipo Desmineralizador.	1 vez cada 15 días	Cada 6 meses (2)
2.2	Llave de Estanque	1 vez por semana	Cada 6 meses (2)
SECCION PRODUCCION SUPOSITORIO			
2.3	Llave pared	1 vez por mes	1 vez al año (2)

PLAN DE MUESTREO DE AGUAS EN FARMINDUSTRIA

PUNTOS DE MUESTREO		FRECUENCIA	
2. -	AGUA DESIONIZADA		
SECCION CONTROL DE CALIDAD		Microbiológico	Físico – Químico
2.4	Llave lavadero Análisis químico	1 vez al mes	Cada 6 meses
2.4 – 1	Llave lavadero microbiología	1 vez al mes	Cada 6 meses
SECCION RECUBIERTO			
2.5	Lavadero (Sala de lavado)	1 vez al mes	Cada 6 meses (2)
SECCION GRANULADO			
2.6	Lavadero (Sala de lavado)	1 vez al mes	Cada 6 meses (2)
SECCION INYECTABLE			
2.7	Lavado de material (sección lavado)	1 vez c/15 días	Cada 6 meses (2)
2.8	Lavadora Cozzolli Perfectum SPF 2	1 vez cada 6 meses	Cada 6 meses (2)
2.9	Lavadora Cozzolli	1 vez cada 6 meses	Cada 6 meses (2)
SECCION DESTILADOR			
2.10	Llave posterior al UV	1 vez cada 6 meses	Cada 6 meses (2)
2.11	Llave inferior estanque almacenamiento	1 vez cada 6 meses	Cada 3 meses (2)
SECCION PRODUCCION CREMAS			
2.12	Llave posterior UV	1 vez c/15 días	Cada 6 meses (2)
SECCION EMPAQUE (Lavado de material)			
2.13	Llave posterior UV	1 vez c/15 días	Cada 6 meses (2)
SECCION PRODUCCION LIQUIDOS			
2.14	Llave posterior UV	1 vez c/15 días	Cada 6 meses (2)
2.15	Salida estanque 2.000 L oriente	1 vez c/15 días	Cada 6 meses (2)
2.16	Salida estanque 2.000 L poniente	1 vez c/15 días	Cada 6 meses (2)
SECCION CENTRAL DE PESADA			
2.17	Bidón de agua	1 vez por mes	Cada 6 meses (3)

PLAN DE MUESTREO DE AGUAS EN FARMINDUSTRIA

PUNTOS DE MUESTREO		FRECUENCIA	
3. - AGUA DESTILADA			
DESTILADOR		Microbiológico	Físico – Químico
3.1	Llave directa posterior destilador	1 vez a la semana	Cada 6 meses (3)
3.2	Llave del estanque	1 vez a la semana	Cada 6 meses (3)
SECCION CONTROL DE CALIDAD			
3.3	Llave de Tambor de análisis microbiológico	1 vez por mes	Cada 3 meses (2)
3.4	Llave de Tambor análisis F.Q.	1 vez c/2 meses	Cada 3 meses (2)
3.5	Llave de Tambor de reserva análisis F.Q.	1 vez c/2 meses	Cada 3 meses (2)
SECCION INYECTABLE			
3.6	Llave en sala de preparación de producto	1 vez por semana	Cada 6 meses (3)
3.7	Olla de 50 L N° 1	Al uso en frecuencia cada 15 días.	Cada 6 meses (3)
3.8	Olla de 50 L N° 2	Al uso en frecuencia cada 15 días.	Cada 6 meses (3)
3.9	Olla de 47 L N° 3	Al uso en frecuencia cada 15 días.	Cada 6 meses (3)
3.10	Tambor de 50 L N° 4	Al uso en frecuencia cada 15 días.	Cada 6 meses (3)
3.11	Llave lavado de material	Al uso en frecuencia cada 15 días.	Cada 6 meses (3)
4 AGUA DESIONIZADA HERVIDA		FRECUENCIA	
SECCION PRODUCCION DE CREMAS		Microbiológico	Físico – Químico
4.1	Kettle de 200 L con serpentín	Al uso para fabricar	Al uso para fabricar
SECCION PRODUCCION DE LIQUIDOS			
4.2	Kettle de 200 L con serpentín	Al uso para fabricar	Al uso para fabricar
4.3	Kettle de 1000 L con serpentín	Al uso para fabricar	Al uso para fabricar
4.4	Estanque de 2000 L	Al uso para fabricar	Al uso para fabricar

5	AGUA DESTILADA PARA FABRICAR PRODUCTO ESTERIL (1)		
SECCION INYECTABLE		Microbiología	Físico – Químico
5.1	Muestra de Aguas para producto estéril	Todas	Todas

TABLA 2: PLAN DE MUESTREO DE AGUAS EN FARMINDUSTRIA S.A.

- (1) Se incluye esta agua sólo para definición del plan, no es sometido al POS CC – PMB – 002, ya que la muestra es traída directamente desde inyectables.
- (2) Análisis completo según USP 23, pág. 1637 y conductividad según indicaciones de uso del conductímetro código CC – IU – 037.
- (3) Análisis sólo de cloruros, pH según USP 23, pág. 1637 y conductividad según indicaciones de uso del conductímetro código CC – IU – 037.
- (4) Se analizará sólo si hay problemas en puntos 1.1, 1.2 y 1.3.
- (5) Especificaciones según informe Análisis Químico de Aguas para agua potable. Standard Methods 14th edition.

NOTA: El “Plan de Muestreo de Aguas de Farmindustria S.A.” se encuentra adjunto al P.O.S – CC – AQ – 011 (Muestreo y Análisis Químico de Aguas).

Anexo 3. Plano de la planta farmacéutica donde se muestra la red de agua purificada y los puntos de muestreo considerados para la validación del sistema de obtención de agua purificada.

FARMINDUSTRIA S.A.

A continuación se destacan los puntos seleccionados para el muestreo del agua desmineralizada en validación.

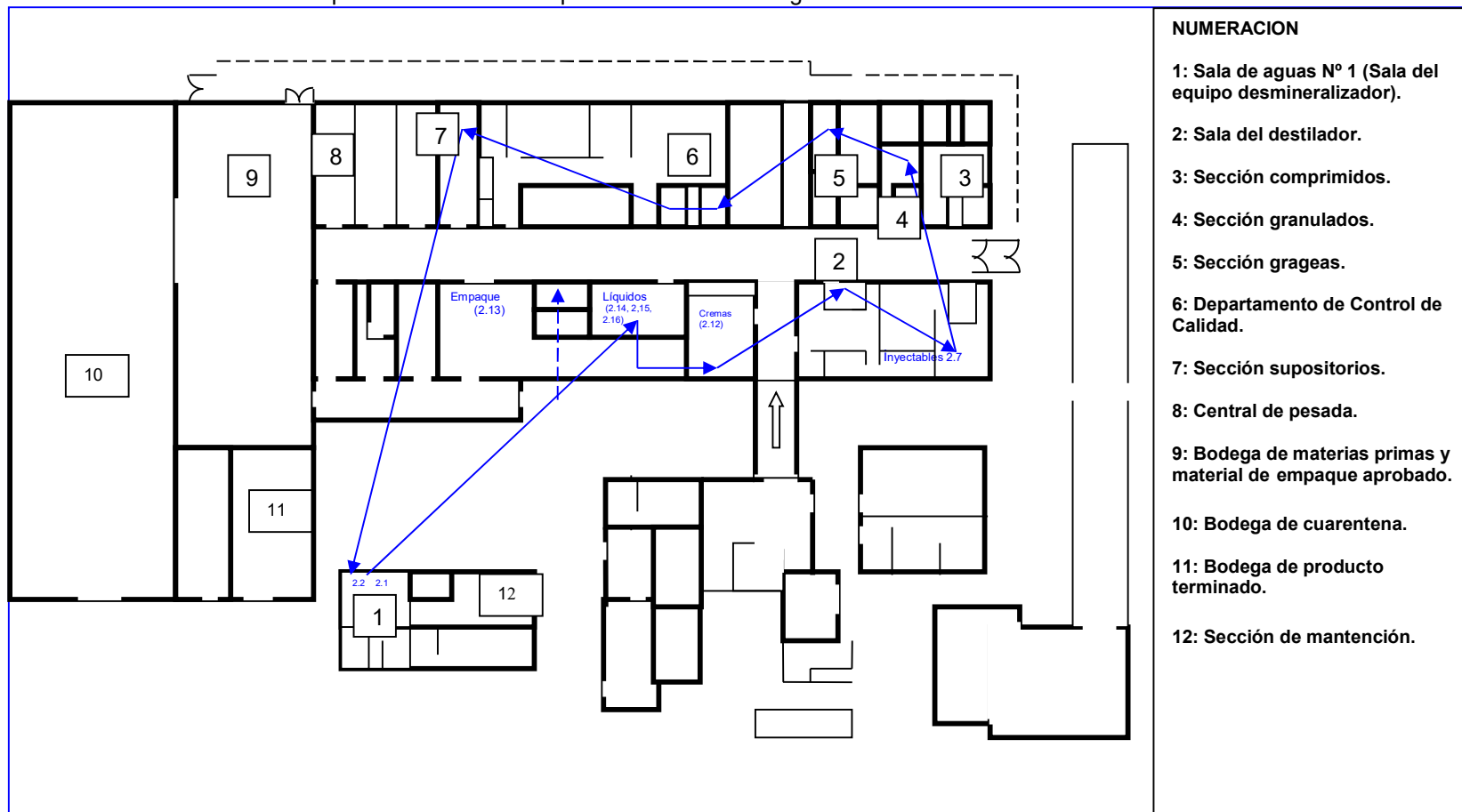


FIGURA 5: RED DE AGUA DESMINERALIZADA DE FARMINDUSTRIA S.A.

Anexo 4. Introducción común a todos los protocolos redactados.

Descripción del sistema

A continuación se presenta una descripción del sistema de purificación de agua, que incluye los procesos, unidades instaladas, ubicación y función que realizan.

El actual sistema de obtención de agua purificada, consiste en la producción, almacenamiento y distribución de agua desmineralizada a partir del agua potable proveniente de la red pública. El sistema de obtención de agua desmineralizada de Farminindustria S.A. reúne los requerimientos típicos de diseño para la producción de agua purificada con parámetros de calidad dentro de los criterios de aceptación además cumple con los componentes y procesos típicos que establecen las pautas internacionales para sistemas de agua desmineralizada. Las etapas que constituyen este sistema se detallan a continuación.

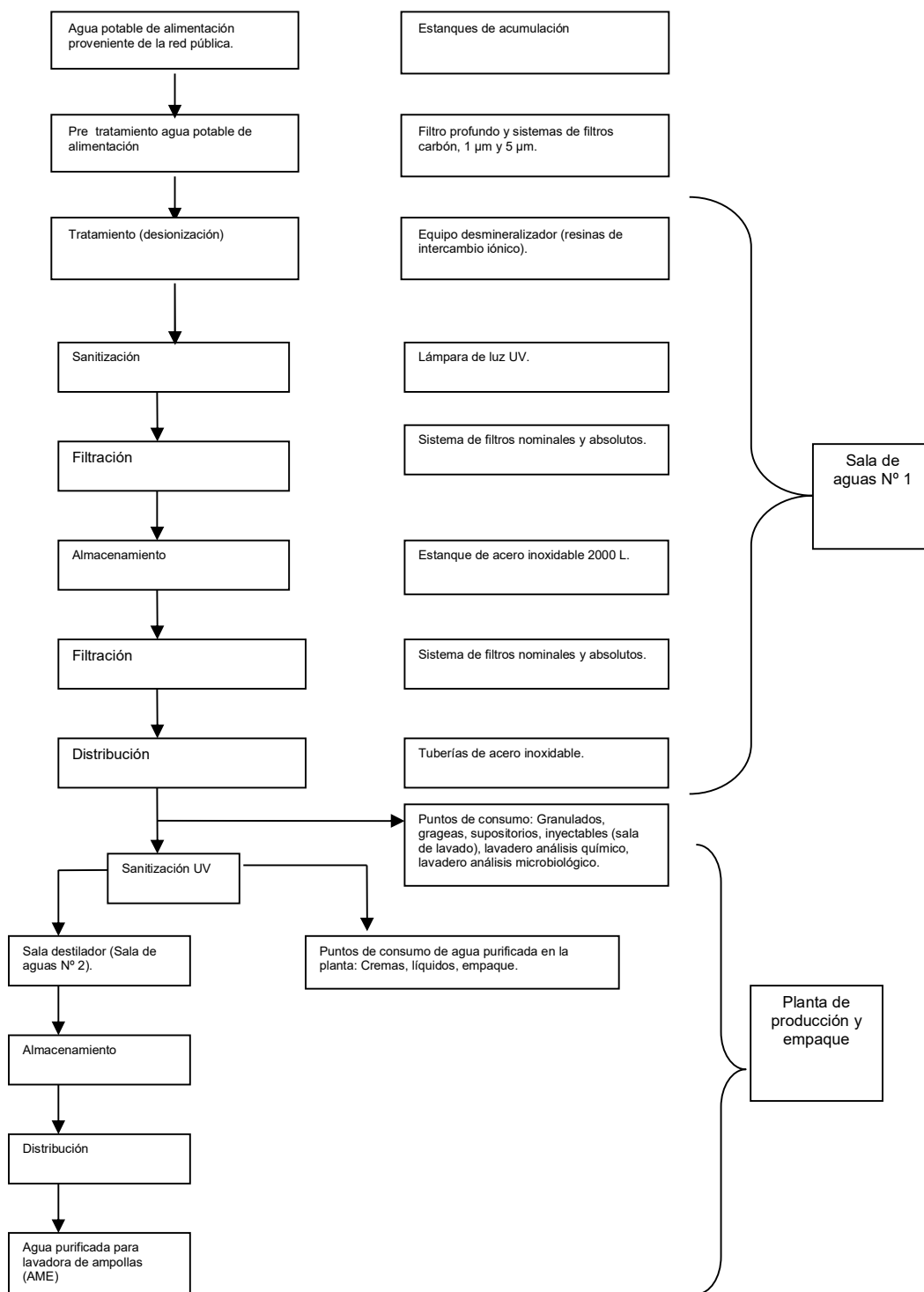


FIGURA 6: DIAGRAMA DE FLUJO PARA EL PROCESO DE OBTENCION DE AGUA PURIFICADA.

Una vez producida el agua desionizada, por medio de un proceso de intercambio iónico en un equipo desmineralizador, esta pasa a través de una lámpara de luz UV como unidad de sanitización con el fin de reducir la carga microbiana por medio de la emisión de radiación no ionizante, posteriormente el agua desionizada pasa a través de un sistema de filtros nominal y absoluto, para luego ser almacenada en un estanque de acero inoxidable de 2000 L provisto de una válvula de venteo con filtro hidrófobo para impedir cualquier contaminación proveniente del ambiente, a continuación el agua pasa nuevamente por un sistemas de filtros nominal y absoluto, y se procede a distribuir por acción de una bomba sanitaria a una red de cañerías internas hacia los distintos puntos de uso que se ubican en la sala de aguas N° 2 para pasar al área de manufactura estéril, área de líquidos, cremas, granulados, grageas, supositorios, empaque (lavaderos) y al departamento de control de calidad. La Fig. N° 2 muestra la red de distribución del agua desionizada y los puntos de consumo en la planta de producción.

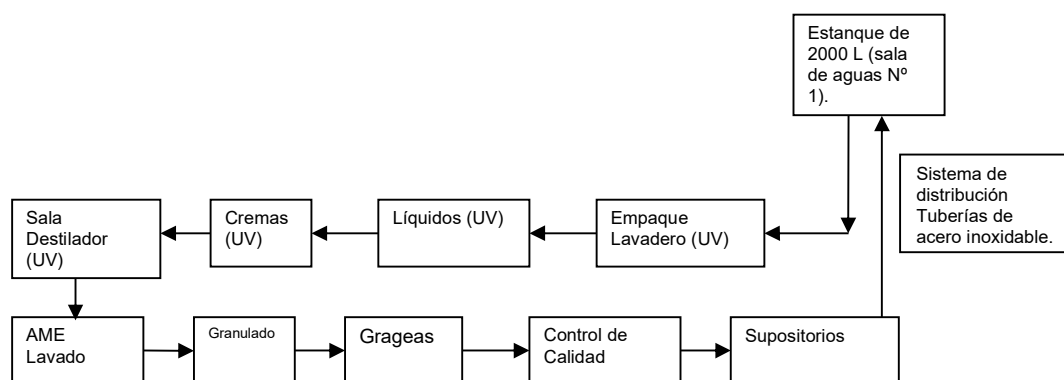


FIGURA 7: DIAGRAMA PARA LA RED DE DISTRIBUCION Y PUNTOS DE CONSUMO DE AGUA PURIFICADA EN LA PLANTA DE PRODUCCION FARMACEUTICA.

El sistema está destinado a la producción, almacenamiento y distribución de agua purificada (desmineralizada), a partir del agua potable, para uso en la planta de producción farmacéutica ya sea como excipiente de formulaciones farmacéuticas diversas, para operaciones de lavado de materiales, control de calidad (operaciones analíticas), etc. El sistema puede generar 6 – 18 m³ por ciclo de agua purificada, según los requerimientos de la USP. Así mismo el agua obtenida en este proceso es empleada como agua de alimentación del destilador del sistema de obtención de agua para inyectables, ya que el agua desionizada constituye una excelente fuente de alimentación para procesos que permitan obtener agua estéril, además en AME (Área de Manufactura Estéril) es empleada en los procesos de lavado de material de cristalería que se empleará en los procesos de llenado aséptico, previo esterilización/despirogenación por calor seco.

Filtración

Los componentes de las etapas de procesamiento de aguas, tales como: filtros, resinas de intercambio iónico, filtros de carbón pueden liberar partículas y permitir el crecimiento masivo de microorganismos. Los prefiltros se deberían localizar lo más “río abajo” posible de las fuentes de contaminación para obtener una máxima protección para los filtros de membrana. Para el caso de este sistema, los prefiltros (filtro de profundidad, carbón, 5 μm y 1 μm) se localizan antes de la unidad de de - ionización para:

- Reducir el número de microorganismos que ingresan a las resinas de intercambio iónico.
- Evitar la acumulación del material orgánico suspendido en las resinas, en donde ellas pueden servir como medio nutritivo para los microorganismos, de todas maneras sigue siendo necesario la filtración posterior a las columnas.

Pre filtros

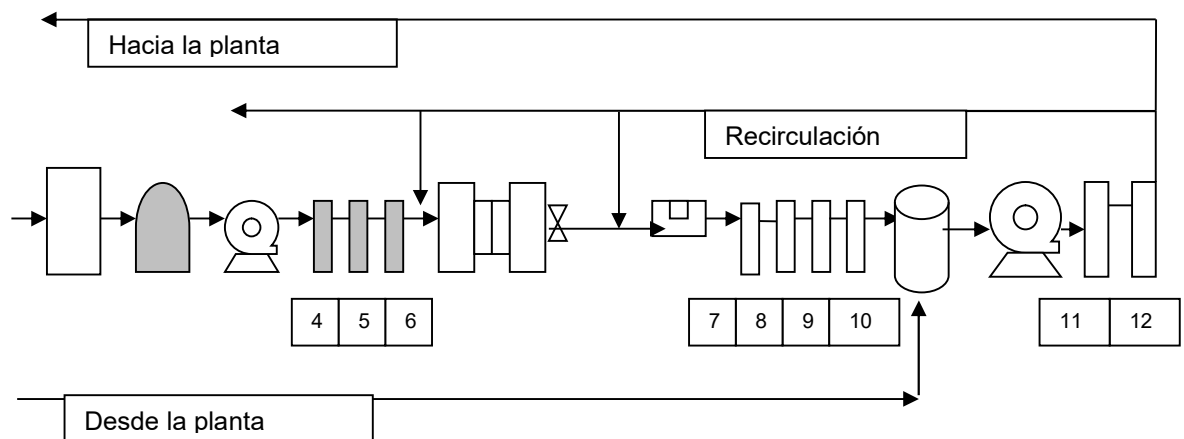


FIGURA 9: UBICACION DE LOS PRE FILTROS EN EL ESQUEMA DEL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA PURIFICADA.

El filtro de profundidad (filtro multimedia), que corresponde al primer prefiltro para tratar el agua potable de alimentación al sistema, permite la remoción de sólidos suspendidos los cuales pueden ser perjudiciales para las resinas de intercambio iónico ya que pueden alterar su desempeño y acortar su vida útil. Este tipo de filtros permite remover la mayoría de las partículas gruesas y así evitar que el resto de los componentes “río abajo” en el sistema se bloqueen. El agua que pasa por este filtro debe contener niveles de cloro residual que evite la proliferación de bacterias, además este tipo de filtros es utilizado para grandes sistemas de aguas.

El agua proveniente del filtro de profundidad es impulsada por una bomba sanitaria hacia un sistema de prefiltros, en donde encontramos al filtro de carbón activado pulverizado, filtro de 5 μm y un filtro de 1 μm .

El filtro de carbón activado N° 4 ejerce una acción adsortiva para la remoción de material orgánico de bajo peso molecular y sustancias oxidantes tales como el cloro del agua potable, ya que la presencia de cloro en el agua de alimentación del sistema puede causar degradación de las

resinas de intercambio iónico, superficies de acero inoxidable y membranas. Se establece además que un filtro de 5 μm debería ser instalado a la salida del filtro de carbón, para retener cualquier partícula de carbón liberada en caso de que este filtro sea sanitizado con vapor

La elección de los filtros se basa en las demandas del sistema, pero en términos generales es recomendable implementar una serie de filtros (pre filtros y filtros) para el agua potable de alimentación del equipo desionizador, entre el equipo desionizador y el estanque de almacenamiento y entre el estanque y el anillo de recirculación. Básicamente mientras más nos acercamos a la descarga o a la salida del sistema, más fino es el filtro. Debido a esto el sistema de obtención de agua purificada de Farminindustria S.A. considera los siguientes tipos de filtros para las etapas de tratamiento:

Etapas de tratamiento	Tipo de filtro
Pre tratamiento agua potable	Filtro profundo. Carbón activado granular. 5 μm . 1 μm .
Entre equipo desmineralizador y estanque de almacenamiento	Filtros nominales y absolutos: 1 μm . 0,5 μm . 0,2 μm (retención nominal 98% eficiencia). 0,2 μm (100 % retención, absoluto, grado farmacéutico).
Salida del sistema	Filtros nominales y absolutos: 0,2 μm (retención nominal 98% eficiencia). 0,2 μm (100% retención, absoluto, grado farmacéutico).

TABLA 3: TIPOS DE FILTROS UTILIZADOS SEGUN LAS ETAPAS DE TRATAMIENTO DEL AGUA.

Cabe destacar que comúnmente en la etapa de pretratamiento, los filtros varían desde filtros de arena a filtros de 5 μm . Todo filtro debe ser previamente esterilizado antes de ser instalado en el sistema.

Lámpara sanitización por luz UV

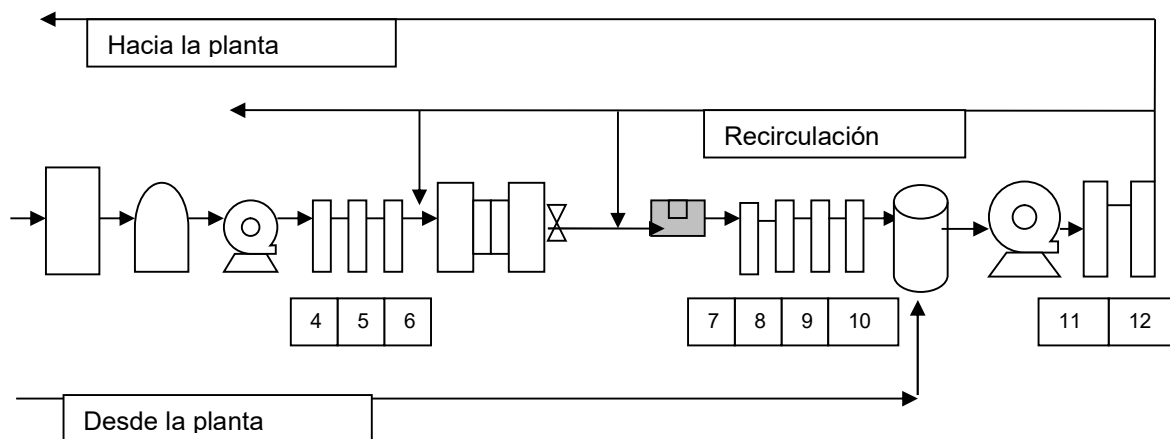


FIGURA 10: UBICACION DE LA LAMPARA DE LUZ UV EN EL ESQUEMA DEL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA PURIFICADA.

Se establece además que la lámpara de luz UV que se localiza posterior al desmineralizador, destruye un alto porcentaje de bacterias provenientes ya sea de los filtros más gruesos o bien de las resinas del equipo, esta unidad de sanitización UV protege a las superficies de los filtros nominales y absolutos posteriores. De acuerdo con lo que se señala en bibliografías consultadas, como situación ideal sería considerar la implementación de un filtro de $0,2\ \mu\text{m}$ posterior a la unidad de luz UV (en la sala de aguas N° 1) con el fin de retener cualquier bacteria destruida en aquella unidad, además que las unidades de sanitización de luz UV por si solas no garantizan un agua libre de bacterias³³. Por lo mismo el sistema considera un sistema de filtros nominales y absolutos a la salida de la lámpara UV, y previos al estanque de almacenamiento en la sala del desmineralizador.

Almacenamiento y distribución

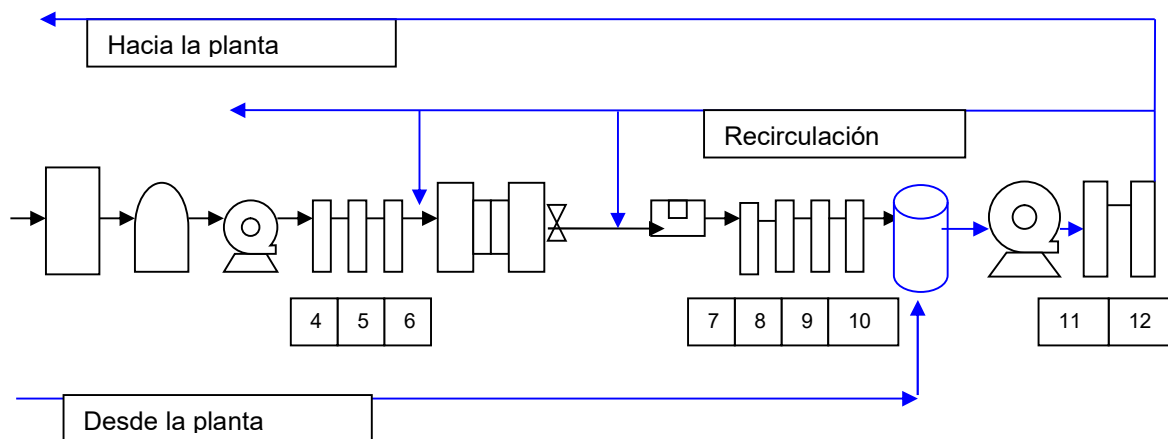


FIGURA 11: UBICACION DEL ESTANQUE DE ALMACENAMIENTO DE 2.000 L EN EL ESQUEMA DEL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA PURIFICADA.

Después que el agua ha sido tratada, el sistema de almacenamiento y distribución se encuentra configurado para prevenir la recontaminación del agua. Debido a que el agua purificada se considera como altamente corrosiva, se utilizan materiales tales como el acero inoxidable, el cual es de grado 316L para las tuberías de distribución, esto permite que el sistema sea compatible con sanitizaciones con vapor, las cuales se realizan cada 15 días. Para el caso del estanque de almacenamiento de acero inoxidable grado 304L, se considera un filtro de venteo que permite la fluctuación del nivel de líquido en el interior, este filtro permite además evitar el ingreso de bacterias provenientes del ambiente dado que además es hidrofóbico, es decir, evita la retención de agua que pueda causar proliferación microbiana. Para la retención de cualquier bacteria o contaminante proveniente del estanque de almacenamiento, el sistema considera filtros nominales y absolutos a la salida de este.

El sistema considera lámparas de sanitización UV en los puntos de consumo de la planta de producción tales como: líquidos, cremas, empaque y la sala del destilador. Para el caso de líquidos y cremas, se considera esta unidad de sanitización dado que el agua se encuentra formando parte de la formulación final, además que el volumen de agua desmineralizada utilizada por estas secciones para la producción es bastante mayor. Para la sección de empaque se considera la lámpara de luz UV, ya que el agua es utilizada para el lavado de frascos que contendrán finalmente el producto a envasar. Finalmente la sala del destilador, también considera una unidad de luz UV, ya que el agua desmineralizada que se obtiene en esta sección será utilizada en procesos estériles.

Modalidades de recirculación en el sistema

El sistema de agua desmineralizada considera también un anillo de recirculación, esto debido a que el agua en el sistema siempre debe de estar en movimiento, esto ya que obviamente es menos probable que el agua en movimiento constante tenga altos niveles de contaminantes.

Para el caso de Farminindustria S.A. el sistema de obtención de agua purificada considera tres modalidades de recirculación. Dos de estas se realizan en la sala del equipo desmineralizador.

Modalidades de recirculación en la sala de aguas N° 1 (sala del equipo desmineralizador):

- 1) **Recirculación entre el estanque de acumulación de 2000 L y la lámpara de luz UV.**
- 2) **Recirculación entre el estanque de acumulación de 2000 L y el equipo desmineralizador.**

La otra modalidad de recirculación se realiza entre el estanque de acumulación de 2000 L y la planta de producción y empaque.

2) **Fundamento de la nueva configuración propuesta para validación del sistema:**

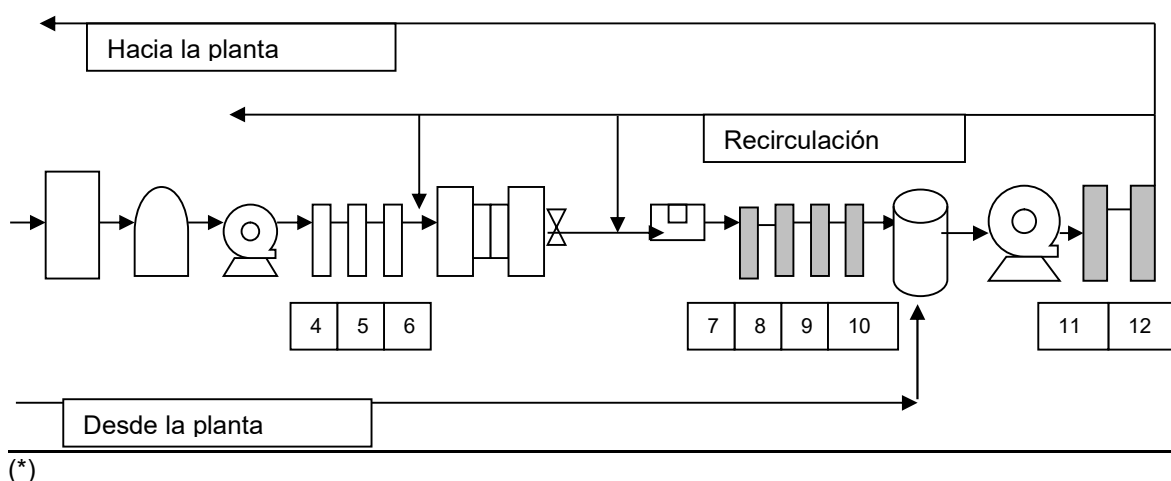


FIGURA 12: FILTROS QUE CONSTITUYEN LA NUEVA CONFIGURACION PROPUESTA PARA VALIDACION DEL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA PURIFICADA.

(*) La nueva configuración del sistema considera la incorporación de filtros nominales y absolutos previos y posterior al estanque de 2000 L.

Ubicación	Filtro	Fundamento
7	Filtro 20" 1 µm CX.	Filtro integral de dos fases que permite la retención de partículas gruesas y finas (i). Permite retener cualquier impureza liberada desde componentes "río arriba" (filtros, resinas de intercambio iónico, etc.).
8	Filtro 20" 0,5 µm CX.	Filtro integral de dos fases que permite la retención de partículas gruesas y finas (i). Permite retener cualquier impureza liberada desde componentes "río arriba" (filtros, resinas de intercambio iónico, etc.).
9	Filtro 20" 0,2 µm QMA 99,9% retención. Polipropileno plegado. Grado Farmacéutico.	Permite retención de partículas finas para proteger al filtro absoluto (ii). Según se establece en bibliografía, como situación ideal sería considerar la implementación de un filtro de 0,2 µm posterior a la unidad de luz UV (en la sala de aguas N° 1) con el fin de retener cualquier bacteria destruida en aquella unidad, además que las unidades de sanitización de luz UV por si solas no garantizan un agua libre de bacterias (iii). Por lo mismo el sistema de obtención de agua desmineralizada de Farminindustria SA, considera una serie de filtros nominales y absolutos a la salida de la lámpara UV en la sala del desmineralizador. Una de las desventajas de este tipo de filtros es la alta presión de retroceso que genera el sistema. Generalmente este tipo de filtros se localiza a la salida del sistema (v).
10	Filtro 20" 0,2 µm ABS. Grado Farmacéutico.	Estos filtros absolutos ofrecen una remoción de partículas y bacterias superior para aplicaciones de alta pureza críticas post – filtración. Asegura retención absoluta de bacterias (iv). Por lo mismo permite proteger al estanque de acumulación del paso de microorganismos provenientes de unidades anteriores. Según se establece en bibliografía, como situación ideal sería considerar la implementación de un filtro de 0,2 µm posterior a la unidad de luz UV (en la sala de aguas N° 1) con el fin de retener cualquier bacteria destruida en aquella unidad, además que las unidades de sanitización de luz UV por si solas no garantizan un agua libre de bacterias (iii). Por lo mismo el sistema considera un sistema de filtros nominales y absolutos a la salida de la lámpara UV en la sala del desmineralizador. Una de las desventajas de este tipo de filtros es la alta presión de retroceso que genera el sistema. Generalmente este tipo de filtros se localiza a la salida del sistema (v).

TABLA 4: FILTROS POSTERIORES A UV Y PREVIOS AL ESTANQUE 2000 L.

Fuente:

- i) Nucleonore[®], Nucleonore Cartridge Filtration: CXPORE Melt Blown PB Filter Series.
- ii) Nucleonore[®], Nucleonore Cartridge Filtration: QAPORE – Polypropylene PB filter series.
- iii) Purified Water System Guidelines, I.T.O/Engineering Services, December 1991.
- iv) Nuclepore[®], DI Series Pleated Hydrophilic PVDF Media Pharmaceutical/Biotech Grade Filter Cartridge.

v) Brennand J, Sinclair A. Guide to the Design and Operation of Water Treatment and Distribution Systems.

(*) Polycompany International LTDA. Guía cotización sistema de filtros nominales y absolutos. Esquema de línea de agua desmineralizada propuesta.

Ubicación	Filtro	Fundamento
11	Filtro 20" 0,2 µm QMA 99,9% retención. Polipropileno plegado. Grado Farmacéutico.	Permite retención de partículas finas para proteger al filtro absoluto (ii). Una de las desventajas de este tipo de filtros es la alta presión de retroceso que genera el sistema. Generalmente este tipo de filtros se localiza a la salida del sistema (iv).
12	Filtro 20" 0,2 µm ABS. Grado Farmacéutico.	Estos filtros absolutos ofrecen una remoción de partículas y bacterias superior para aplicaciones de alta pureza críticas post – filtración. Asegura retención absoluta de bacterias (iv). De esta manera este filtro permitirá retener microorganismos e impurezas provenientes del estanque que podrían llegar a pasar al sistema de distribución y finalmente a los puntos de consumo en la planta de producción. Una de las desventajas de este tipo de filtros es la alta presión de retroceso que genera el sistema. Generalmente este tipo de filtros se localiza a la salida del sistema (v).

TABLA 5: FILTROS POSTERIORES A ESTANQUE DE 2000 L Y PREVIOS AL SISTEMA DE DISTRIBUCION.

Fuente:

ii) Nucleonpore®, Nucleonpore Cartridge Filtration: QAPORE – Polypropylene PB filter series.

iv) Nucleonpore®, DI Series Pleated Hydrophilic PVDF Media Pharmaceutical/Biotech Grade Filter Cartridge.

v) Brennand J, Sinclair A. Guide to the Design and Operation of Water Treatment and Distribution Systems.

Observación: De acuerdo con lo que se informa en los registros de análisis químico y de control microbiológico de aguas archivados en las carpetas de aguas: 2003, 2004, 2005, fisicoquímico

aguas 2005 y tendencias aguas. Se verifica que el modelo para el sistema de obtención de agua desmineralizada implementado hasta antes del proceso de validación, permitía la obtención de agua desmineralizada con los parámetros de calidad adecuados.

Nota: La información acerca del comportamiento histórico de la calidad del agua se encuentra registrada y disponible en las carpetas: Aguas 2003 (1,2, y 3), Aguas 2004 (1 y 2), Aguas 2005 (1 y 2) y tendencia de aguas. Las cuales se ubican en la sala de archivos del Departamento. de Control de Calidad.

ANEXO 5**FARMINDUSTRIA S.A.****DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD**

Título: PROTOCOLO DE CALIFICACION DE LA INSTALACION – IQ – SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA DESMINERALIZADA	Código Revisión 01	VAL – IQ – 004
Requerimientos:		Fecha creación: 07/2005
	Página 1 de 22	Fecha implementación: 20/07/05

PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION - IQ SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA DESMINERALIZADA

FIRMAS DE RESPONSABILIDAD

Responsabilidad	Nombre	Cargo / Departamento	Fecha	Firma
PREPARACION				
REVISION				
APROBACION				

HISTORICO DE MODIFICACIONES

Versión	Fecha	Motivo de Modificación

Procedimiento de calificación

Cabe destacar que la gran mayoría de los componentes del sistema de obtención de agua desmineralizada se encuentran instalados con anterioridad, sin embargo se realiza este protocolo IQ con el objetivo de demostrar la adecuada instalación de los filtros nominales y absolutos previos y posteriores al estanque de almacenamiento de 2.000 L, lo cual constituye una nueva configuración para el sistema a validar. Esta etapa del presente protocolo IQ se desarrolla en el momento de la instalación de los nuevos filtros.

Para el resto de los equipos ya instalados se procederá a verificar la existencia de documentos, información técnica y a registrar toda información que permita una rápida identificación y localización tanto del equipo como de su documentación. Por lo tanto para los componentes antiguos ya instalados se debe recopilar la máxima información posible.

Estrategia de calificación para la instalación

- **Comprobación de la documentación:** Completación de una tabla que incluye una lista de comprobación de todos los componentes a instalar, se debe especificar la existencia de documentación y la ubicación de esta para cada uno de los equipos involucrados en el sistema de purificación de agua.
- **Comprobación de la conformidad con el diseño y las especificaciones:** Se procederá a verificar que los componentes en el sistema se encuentren dispuestos como lo establecen las pautas internacionales en bibliografía para el diseño de sistemas de agua desmineralizada. De esta manera se procederá a determinar que los equipos se encuentren apropiadamente instalados.
- **Comprobación de materiales en contacto con el producto (agua desmineralizada):** La calificación de la instalación incluye además: materiales de construcción, materiales en contacto con el producto. Para esto son utilizadas las fichas técnicas de los equipos, ya que en ellas se detallan los materiales de construcción, las partes del equipo, accesorios, etc.

Las especificaciones técnicas para cada equipo y subsistema que conforman la red de purificación de agua, permiten caracterizar a la unidad y así poder establecer la causa de un determinado problema y su reemplazo en caso de defecto.

Formato Informe de calificación de la instalación (IQ)

El informe a desarrollar considera los siguientes puntos:

Fecha de inicio.
Fecha de término.
Problemas observados.
Información adicional de soporte para el proceso de calificación.
Conclusión final en forma de veredicto cumple/no cumple.

Se procederá a realizar una planilla para cada estrategia de calificación:

1-. Comprobación de la documentación

Objetivo	Comprobar que se dispone de la suficiente documentación para los componentes del sistema
Metodología	Completación de tablas para la comprobación de documentación para los nuevos componentes y componentes ya instalados.

NOTA: Se adjuntan las tablas para la comprobación de la documentación.

Criterios de aceptación	Disposición (Cumple / No cumple)
Se dispone de toda documentación relacionada con los componentes	
La documentación se encuentra correctamente archivada y actualizada	
Información sobre especificaciones de equipos es suficiente.	
Existencia de manuales y catálogos	

TABLA 6: CRITERIOS DE ACEPTACION Y DISPOSICION (CUMPLE/NO CUMPLE) PARA LA COMPROBACION DE LA DOCUMENTACION.

2-. Comprobación de la conformidad con el diseño y las especificaciones:

Objetivo	Establecer las características de los componentes principales y auxiliares, y verificar correspondencia entre lo realmente instalado y lo que se establece en bibliografía.
Metodología	Inspección visual para determinar correcta instalación y apropiada disposición de los componentes.

Criterio de aceptación	Disposición (Cumple/No cumple)
Los componentes del sistema de obtención de agua desmineralizada se encuentran apropiadamente instalados de acuerdo a lo establecido en la bibliografía.	

TABLA 7: CRITERIO DE ACEPTACION Y DISPOSICION (CUMPLE/NO CUMPLE) PARA LA COMPROBACION DE LA CONFORMIDAD CON EL DISEÑO Y LAS ESPECIFICACIONES.

3-. Comprobación de materiales en contacto con el producto (Agua Desmineralizada).

Objetivo	Identificar materiales en contacto con el producto.
Metodología	Establecer una lista de materiales de construcción de todos los componentes que tengan contacto con el agua. La información procede de inspección visual y de especificaciones técnicas.

4 -. Registro de todas las no conformidades registradas durante la ejecución de la calificación.

Informe de Calificación de la Instalación
Registro de No – Conformidades.
Información adicional necesaria.
Conclusión.
La firma del presente documento implica la completa revisión del protocolo y la aprobación de este y del informe de calificación de instalación.
Resultado (Cumple/No cumple).

TABLA 8: REGISTRO DE TODAS LAS NO CONFORMIDADES REGISTRADAS DURANTE LA EJECUCION DE LA CALIFICACION.

ANEXO 6.**FARMINDUSTRIA S.A.****DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD**

Título: PROTOCOLO DE CALIFICACION OPERATIVA – OQ – SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA DESMINERALIZADA	Código Revisión 01	VAL – OQ – 004
Requerimientos:		Fecha creación: 07/2005
	Página 1 de 32	Fecha implementación: 29/08/05

PROTOCOLO DE CALIFICACION OPERACIONAL -
OQ -
SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA
DESMINERALIZADA.

FIRMAS DE RESPONSABILIDAD

Responsabilidad	Nombre	Cargo / Departamento	Fecha	Firma
PREPARACION				
REVISION				
APROBACION				

HISTORICO DE MODIFICACIONES

Versión	Fecha	Motivo de Modificación

Procedimiento de calificación		
Regulable	Crítico / No crítico	Variable
Diferencial de presiones entre filtros.	Crítico: Revela estado y vida útil de los filtros y por ende establecer una frecuencia de recambio.	Presión
Resistivímetro MYRON™ L 750 equipo desmineralizador.	Crítico: Dado que aprueba o rechaza aguas según resistividad. Se encuentra calibrado para indicar a partir de que momento el equipo es capaz de entregar agua desmineralizada a la planta con una conductividad apropiada.	Resistividad
Presión de entrada del agua al equipo desmineralizador.	Crítico: ya que esta no debe ser mayor ni menor que la presión de trabajo que se especifica en el catálogo para el equipo, ya que se debe asegurar un adecuado tiempo de contacto del agua con las resinas de intercambio iónico.	Presión
Medición de caudal que entrega el equipo desmineralizador.	Si este llegase a ser bajo de lo especificado sería crítico desde el punto de vista de no satisfacer la demanda de agua desmineralizada en las secciones de producción. En caso de que este valor llegase a ser superior a lo que establece el catálogo, el equipo se estaría operando por sobre los rangos operacionales permitidos. De todas maneras se considera como no crítico, ya que si el agua que entrega el equipo cumple con los parámetros de calidad establecidos, esta será utilizada en los procesos, independiente del caudal que esté entregando el equipo.	Caudal
Medición de caudal a la salida del filtro absoluto previo al estanque de 2.000 L (estimación de pérdida de carga).	Se considera como no crítico, ya que si el agua que está entregando el equipo cumple con los parámetros de calidad establecidos, esta será utilizada en los procesos, independiente del caudal que se esté entregando.	Caudal

TABLA 9: ESTABLECIMIENTO DE LO REGULABLE EN EL SISTEMA Y SU GRADO DE CRITICIDAD.

Otras pruebas a realizar consisten en la inspección visual para evaluar la integridad de componentes del sistema que también juegan un rol crítico en la obtención de agua desmineralizada, tales como: bombas, estanque de almacenamiento, tuberías de acero inoxidable, etc.

Observación:

- El desempeño del operario en el conocimiento de la operatividad de los componentes también es considerada un factor crítico, dado que una adecuada operatividad permite evitar errores en los procesos que pueden llevar a una mala calidad del producto final.
- Se consideran críticos aquellos factores que cumplen un rol importante en la obtención de agua desmineralizada según especificaciones.

2-. Verificación de calibración:

Previo a las actuales pruebas de calificación operativa, todos los instrumentos críticos deberían de ser calibrados. La importancia de este paso aparentemente insignificante no debe ser subestimada. Si los instrumentos críticos para la operación del sistema no han sido calibrados, entonces los datos recolectados durante la etapa de OQ no serán válidos.

Instrumentos	Procedimientos relacionados
Manómetros de presión (escala psi/bar).	
Resistivímetro MYRON™ L 750 equipo desmineralizador.	P.O.S Mant – 013 (Calibración Medidor de Resistividad Equipo Desionizador).
pHmetro “Fisher – Scientific Modelo 25” Denver Acumet – 20. Control de Calidad.	P.O.S – CC – IU – 078 (pHmetro Fischer – Scientific Modelo 25”.

TABLA 10: INSTRUMENTOS CRITICOS DE MEDICION A UTILIZAR Y PROCEDIMIENTOS RELACIONADOS.

Aparato/instrumento	Método de calibración	Fecha de calibración	Certificación de la calibración
Manómetros de presión (escala psi/bar).	Interno.		
Resistivímetro equipo desmineralizador MYRON™ L 750.	Interno. Calibración con solución de conductividad conocida (84 $\mu\text{S}/\text{cm}$) perteneciente a control de calidad según POS Mant – 013.	29/07/05 (interna).	Calibración interna. Se adjunta como anexo el certificado y reporte de calibración.
pHmetro “Fisher – Scientific Modelo 25” Denver Acumet – 20. Control de Calidad.	Interno, según P.O.S – CC – IU – 078.	Se calibra diariamente con solución de conductividad 84 $\mu\text{S}/\text{cm}$ perteneciente a Control de Calidad previo a cada medición.	Existe certificado de calibración externa N° 60403 CESMEC en 10/04, próxima calibración externa será en octubre del presente año.

TABLA 11: REGISTRO DE LOS DATOS DE CALIBRACION DE INSTRUMENTOS.

3-. Evaluación de la condición operativa

Programación de actividades:

Duración: Fecha de inicio: 29 / 08 / 05. Fecha de término: Hasta completar 5 mediciones para prueba comparativa de resistividad (5 regeneraciones).
Frecuencia: Las pruebas para el equipo desmineralizador (operatividad del resistivímetro), se deben de realizar una vez que este se pone en servicio, dado que así se puede registrar y comparar el valor de resistividad que se lee en el resistivímetro acoplado, con el valor de resistividad que entrega Control de Calidad para autorizar el uso del agua purificada en la planta, para esta prueba comparativa se considera un total de 5 mediciones. Para las mediciones de diferencial de presiones entre filtros y de caudal, estas se llevarán a cabo a partir del 31/08 hasta el día 06/09 con el fin de completar un total de 5 mediciones. Cabe destacar que para el informe de la calificación operativa se incluirán los registros de: ➤ Volumen de agua desmineralizada que entrega el equipo para ser utilizada en la planta durante el período de validación. ➤ Volumen de agua desmineralizada que se ocupa en lavado posterior a una regeneración de las resinas de intercambio iónico, durante el período que dura la validación.

Observación: La calificación operativa (OQ) se llevará a cabo cuando se implemente la nueva configuración del sistema, es decir, cuando se ponga en operatividad el sistema, al inicio del proceso de validación prospectiva. Esto se considera válido ya que se debe calificar la operatividad de los componentes en la nueva disposición del sistema, además que según se establece, gran parte de la calificación operativa puede desarrollarse antes de que el sistema esté completamente instalado y listo para ponerse en marcha. **Una vez que el sistema se ha iniciado, los puntos que quedan por calificar en el protocolo pueden ser rápidamente verificados. (*)**

(*) Keer D, Gathering Validation Documentation for Pharmaceutical Water Systems, Ionic Life Sciences Inc.

Metodología para las pruebas funcionales a realizar

1-. Diferencial de presiones: Evaluar los manómetros a utilizar por comparación con instrumento patrón. Utilizar manómetro escala PSI/Bar Modelo N° y registrar los valores de entrada y de salida, y además la diferencial de presiones. Se procederá a medir la diferencial de presiones para: filtro de profundidad, filtro de carbón, filtro de 5 µm, filtro de 1 µm, filtro de 0,5 µm; filtro de 0,2 µm nominal y filtro de 0,2 µm absoluto (los dos que existen en el sistema).

2-. Resistivímetro MYRON™ L 750: Primero se debe realizar una calibración y comparación contra equipo de Control de Calidad (este registro se adjunta como anexo).

Llevar un registro con los datos de resistividad que marca el aparato durante la puesta en marcha del equipo posterior a una regeneración (calidad del agua que está entregando el equipo según resistividad), y los datos de resistividad entregados por el equipo de medición de Control de Calidad.

3-. Inspección de filtraciones: Método visual. Inspección sobre estanque de acumulación, sistema de distribución y llaves de salida.

4-. Bombas: Se realizará inspección visual que las partes no se encuentren gastadas ni quemadas. Se verificará además el funcionamiento continuo. Cabe destacar que la bomba para agua desionizada (COD SA 308) se le realiza mantención preventiva con una frecuencia anual (febrero).

Además de las pruebas funcionales a realizar sobre los componentes, se considera también:

5-. Registro del volumen de agua desmineralizada que se entrega a la planta de producción.

6-. Registro del volumen de agua desmineralizada que se gasta durante la operación de lavado, posterior a una regeneración de las resinas del equipo.

NOTA: Para los siguientes componentes, no se considera la realización de pruebas funcionales:

Lámpara UV: Se establece frecuencia de recambio anual, presenta frecuencia de limpieza mensual. Todo esto según **P.O.S Mant – 010: Limpieza y Cambio Lámparas Ultravioleta Sistema Agua Desionizada.**

Filtro hidrofóbico estanque de almacenamiento 2.000 L: Se establece frecuencia de recambio anual (marzo), según **P.O.S Mant – 001: Test de Integridad de Filtro Hidrofóbico.**

Todos los datos obtenidos de la ejecución de estas evaluaciones serán registrados en una tabla, cuyo formato se detallara a continuación.

Registro de resultados

Componente
Objetivo de la prueba
Calibración realizada
Instrumentos utilizados
Metodología
Resultados obtenidos
Criterios de aceptación
Acciones correctivas
Conclusiones

TABLA 12: FORMATO PARA EL REGISTRO DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS PRUEBAS FUNCIONALES.

Observación:

- El tiempo de encendido de las luces Culligan™ del equipo desmineralizador para indicar la adecuada resistividad del agua que se está entregando, dependerá de la calidad del agua potable de alimentación y de la condición de las resinas, por lo mismo no pueden considerarse para la calificación operativa ya que no presentan un comportamiento uniforme que permita compararlo con una referencia establecida.
- Las fichas técnicas de los equipos son utilizadas también para desarrollar la calificación operacional (OQ), ya que en ellas se especifican los límites operacionales para los procesos que llevan a cabo los componentes del sistema.

Cada subsistema contiene una serie de especificaciones técnicas que permiten caracterizar a la unidad y así poder establecer la causa de un determinado problema y su reemplazo en caso de defecto⁴⁸.

INFORME DE LA CALIFICACION OPERATIVA**Registro de los resultados por componente**

Anexar todos los registros de resultados para las pruebas realizadas por componentes, y establecer la disposición cumple/no cumple de acuerdo con los criterios de aceptación establecidos.

La calificación operacional será terminada una vez que se hayan realizado todas las pruebas funcionales descritas en la tabla 13.

Información adicional necesaria para el estudio:

- Farminindustria S.A., Aseguramiento de la calidad. POS – GT – 001: Creación, revisión y aprobación de protocolos de calificación de equipos.
- Keer D, Gathering Validation Documentation for Pharmaceutical Water Systems, Ionic Life Sciences Inc.
- Manual de operación pHmetro Fischer Modelo 25 Denver Accumet – 20.

Componente	Función	Especificación (identificación)	Pruebas funcionales	Materiales necesarios	Documentos necesarios (procedimientos preliminares necesarios)
Filtro de profundidad AGUASIN ^{MR} .	Permite la retención de impurezas contenidas en el agua potable de alimentación, por medio de las distintas capas filtrantes con las que cuenta, ordenadas según su densidad.	Filtro multicapa Q – 135 F AGUASIN ^{MR} .	Diferencial de presiones.	Manómetros de presión (escala psi/bar) previamente calibrados con estándar de referencia.	Mant – 021 (Operación del filtro de profundidad). Catálogo Filtro Multicapa Q – 135 F AGUASIN ^{MR} .
Prefiltro carbón activado pulverizado.	El filtro de carbón activado pulverizado permite la remoción del cloro contenido en el agua de alimentación y sustancias orgánicas de bajo peso molecular, que pueden llegar a reducir el desempeño y la vida útil de los componentes posteriores.	Carbón activado CCAP520F Cartridge 10IN 2x Carbón activado pulverizado Tipo C1 - serie dual (Flat DOE).	Diferencial de presiones.	Manómetros de presión (escala psi/bar) previamente calibrados con estándar de referencia.	P.O.S N/A.
Prefiltro 5 µm.	Permiten remover del agua cualquier resto de carbón que pudiese soltarse del filtro o bien cualquier impureza proveniente del filtro profundo que pudiese ingresar al equipo desmineralizador. Permite proteger a las resinas de materia orgánica y sólidos suspendidos disueltos.	Filtro 5 µm Polyprofil® 19,5" Filtro Cartridge Nominal Polipropileno PNJP5R19.5PF.	Diferencial de presiones.	Manómetros de presión (escala psi/bar) previamente calibrados con estándar de referencia.	Mant – 020 (Control y cambio de filtros de agua equipo desmineralizador). AME – PL – 032 (Esterilización de filtro y carcasa Pall).

Componente	Función	Especificación (identificación)	Pruebas funcionales	Materiales necesarios	Documentos necesarios (procedimientos preliminares necesarios)
Prefiltro 1 µm.	Permiten remover del agua cualquier resto de carbón que pudiese soltarse del filtro o bien cualquier impureza proveniente del filtro profundo que pudiese ingresar al equipo desmineralizador.	Filtro de 1 µm 19,5 IN Nominal polipropileno CPN10H1975PF.	Diferencial de presiones.	Manómetros de presión (escala psi/bar) previamente calibrados con estándar de referencia.	Mant – 020 (Control y cambio de filtros de agua equipo desmineralizador). AME – PL – 032 (Esterilización de filtros y carcaza Pall).
Equipo desmineralizador AGUASIN ^{MR} .	El equipo está destinado a eliminar los sólidos disueltos en el agua entregándola con una adecuada resistencia eléctrica para que pueda ser utilizada en los procesos de la planta de producción y empaque.	Equipo desmineralizador AGUASIN ^{MR} modelo SM – 75 – CAT de operación manual.	Comparación del valor de resistividad eléctrica del agua que se está generando según resistivímetro acoplado al equipo y según equipo de Control de Calidad. Medición de caudal que entrega el equipo (medición desde llave 21).	pHmetro control de calidad Fischer Modelo Denver Accument 20.	P.O.S Mant – 017 P.O.S Mant – 013. Catálogo Instrucciones de Instalación, Operación y Mantenimiento del Equipo Desmineralizador AGUASIN ^{MR} .

Componente	Función	Especificación (identificación)	Pruebas funcionales	Materiales necesarios	Documentos necesarios (procedimientos preliminares necesarios)
Filtro 1 µm.	Filtro integral de dos fases que permite la retención de partículas gruesas y finas.	NUCLEONPORE® Filtro cartridge COAX Two – Stage Depth Filter Cartridge. Filtro 1 µm de 20 pulgadas CX.	Diferencial de presiones.	Manómetros de presión (escala psi/bar) previamente calibrados con estándar de referencia.	Catálogo: Nucleonpore® Nucleonpore Cartridge Filtration: CXPORE Melt Blown PB Filter Series. Mant – 020. (Control y cambio de filtros de agua equipo desmineralizador). AME – PL – 032 (Esterilización de filtro y carcasa Pall).
Filtro 0,5 µm.	Filtro integral de dos fases que permite la retención de partículas gruesas y finas.	Filtro nominal 0,5 µm de 20 pulgadas Tipo: CX – 005#701604/lot: 088204 – 7675.	Diferencial de presiones.	Manómetros de presión (escala psi/bar) previamente calibrados con estándar de referencia.	Catálogo: Nucleonpore® Nucleonpore Cartridge Filtration: CXPORE Melt Blown PB Filter. Mant – 020.(Control y cambio de filtros de agua equipo desmineralizador). AME – PL – 032 (esterilización de filtro y carcasa Pall).

Componente	Función	Especificación (identificación)	Pruebas funcionales	Materiales necesarios	Documentos necesarios (procedimientos preliminares necesarios)
Filtro nominal 0,2 µm.	Permite retención de partículas finas para proteger al filtro absoluto.	NUCLEPONRE® FILTRO GARTRIDGE 0,2µm, 20 pulgadas, QMA 99,9% retención. Tipo: QMC696100.	Diferencial de presiones.	Manómetros de presión (escala psi/bar) previamente calibrados con estándar de referencia.	Mant – 020 (Control y cambio de filtros de agua equipo desmineralizador). AME – PL – 032 (Esterilización de filtro y carcasa Pall). Catálogo: Nucleonpore®, Nuclepore Cartridge Filtration: QAPORE – Polypropylene PB filter series
Filtro Absoluto 0,2 µm.	Estos filtros absolutos ofrecen una remoción de partículas y bacterias superior para aplicaciones de alta pureza críticas post – filtración. Asegura retención absoluta de bacterias.	Filtro 0,2 µm absoluto 20 pulgadas. Filtro cartridge 100 % retención, grado farmacéutico FDA. Tipo #FCDI02052/ lot: C4KN74437E.	Diferencial de presiones. Medición de caudal a la salida de este filtro con el objetivo de comparar con el caudal que está entregando el equipo desmineralizador y así estimar la pérdida de carga.	Manómetros de presión (escala psi/bar) previamente calibrados con estándar de referencia.	Mant – 020 (Control y cambio de filtros de agua equipo desmineralizador). AME – PL 032 (Esterilización de filtro y carcasa Pall). GC – SAG – 002 (Esterilización de filtros absolutos sistema de agua desmineralizada). Catálogo: Nuclepore®, DI Series Pleated Hydrophilic PVDF Media Pharmaceutical/Biotech Grade Filter Cartridge.

Componente	Función	Especificación (identificación)	Pruebas funcionales	Materiales necesarios	Documentos necesarios (procedimientos preliminares necesarios)
Estanque de almacenamiento 2.000L.	Permite el almacenamiento del agua después de la deionización y previo a la distribución a la planta de producción, con el objetivo de prevenir la incursión de organismos desde la atmósfera y evitar la oxidación de componentes presentes en el agua lo que llevaría a disminuir la calidad del agua que se entregará a los puntos de consumo.		Prueba de fugas.		P.O.S – Mant – 015 (Llenado de estanque de almacenamiento de agua desionizada). P.O.S – Mant – 106. (Limpieza de estanque de almacenamiento de 2000L).
Filtro 0,2 µm.	Filtro nominal de 0,2 µm, permite retener cualquier resto de bacteria destruida en la lámpara UV.	Filtro 20" 0,2 µm QMA 99,9% retención. Polipropileno plegado. Grado Farmacéutico.	Diferencial de presiones.	Manómetros de presión (escala psi/bar) previamente calibrados con estándar de referencia.	Mant – 20 (Control y cambio de filtros de agua equipo desmineralizador). AME – PL – 032 (Esterilización de filtro y carcasa Pall). Catálogo: Nucleonpore®, Nucleonpore Cartridge Filtration: QAPORE – Polypropylene PB filter series.

Componente	Función	Especificación (identificación)	Pruebas funcionales	Materiales necesarios	Documentos necesarios (procedimientos preliminares necesarios)
Filtro 0,2 µm absoluto.	Filtro absoluto de 0,2 µm, permite retener cualquier resto de bacteria destruida en la lámpara UV.	Filtro 20" 0,2 µm ABS. Grado Farmacéutico.	Diferencial de presiones.	Manómetros de presión (escala psi/bar) previamente calibrados con estándar de referencia.	Mant – 020 (Control y cambio de filtros de agua equipo desmineralizador). AME – PL – 032 (Esterilización de filtro y carcasa Pall). GC – SAG – 002 (Esterilización filtros absolutos sistema de agua desmineralizada). Catálogo: Nuclepore®, DI Series Pleated Hydrophilic PVDF Media Pharmaceutical/Biotech Grade Filter Cartridge.
Cañerías acero inoxidable.	Cañerías de acero inoxidable que permiten llevar el agua purificada hacia los varios puntos de uso de la planta de producción, por lo tanto es muy importante realizar una inspección para determinar la integridad del sistema.		Medición de flujos. Inspección de filtraciones (integridad del sistema).		N/A.

Componente	Función	Especificación (identificación)	Pruebas funcionales	Materiales necesarios	Documentos necesarios (procedimientos preliminares necesarios)
Sistema de bombas centrífugas Sanitarias.	Permiten la descarga o la propulsión del agua a través del sistema.		Inspección visual: verificar que las partes no se encuentren gastadas ni quemadas. Funcionamiento continuo.		P.O.S N/A Catálogo Tri - Clover TRI – FLO Centrifugal Pumps C – series.

Capacitación de operarios: Registros de capacitación en los que se compruebe que los operarios han sido capacitados. En lo que respecta a este punto es posible verificar que a pesar de que existe un “Manual de Capacitación GMP”, no se ha implementado ninguna actividad de capacitación para el personal de mantención encargado de operar los componentes críticos del sistema de obtención de agua desmineralizada. Por lo tanto la capacitación se deberá realizar y posteriormente evaluarla y así determinar el nivel de desempeño de los operarios en cuanto al manejo del sistema.

TABLA 13: PRUEBAS FUNCIONALES PARA LA EVALUACION DE LA CONDICION OPERATIVA DE LOS COMPONENTES DEL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA PURIFICADA.

Conclusión informe de calificación operativa:

Se concluirá la operatividad de los componentes del sistema, en base a los resultados que se obtengan de las pruebas funcionales a realizar, verificando si estos cumplen con los criterios de aceptación especificados para las pruebas.

ANEXO 7.**FARMINDUSTRIA S.A.****DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD**

Título: PROTOCOLO DE CALIFICACION DE DESEMPEÑO – PQ – SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA DESMINERALIZADA	Código Revisión 01	VAL – PQ – 004
Requerimientos:		Fecha creación: 07/2005
	Página 1 de 61	Fecha implementación: 29/08/05

**PROTOCOLO DE CALIFICACION DE DESEMPEÑO
– PQ - PROSPECTIVA O PROTOCOLO DE
VALIDACION PROSPECTIVA (*)
SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA
DESMINERALIZADA**

FIRMAS DE RESPONSABILIDAD

Responsabilidad	Nombre	Cargo / Departamento	Fecha	Firma
PREPARACION				
REVISION				
APROBACION				

HISTORICO DE MODIFICACIONES

Versión	Fecha	Motivo de Modificación

(*) El término calificación de desempeño (PQ) puede ser utilizado como sinónimo de Proceso de Validación (PIC/S, Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non – Sterile Process Validation, Cleaning Validation).

Documentos necesarios para efectuar el proceso de validación.

1-. Procedimientos operativos estándares para las operaciones normales del proceso sometido a prueba:

- Sanitización de la red de agua desmineralizada con vapor (P.O.S Prod – PO – 025).
- Regeneración equipo desmineralizador de agua (P.O.S Mant – 017).
- Operación del sistema de obtención de agua desmineralizada (Mant - 105).
- Puesta en marcha diaria del sistema de agua purificada (Mant – 092).
- Sanitización del Estanque de Almacenamiento de agua desmineralizada y de la red de cañerías de agua desmineralizada (PROD – PO – 005).

2-. Procedimientos operativos estándares para las pruebas analíticas de control de calidad (análisis químicos y microbiológicos):

- Siembra de aguas para control microbiológico. (P.O.S CC – PMB – 004).

Observación: Para la realización de los análisis fisicoquímicos proceder según lo establecido en la USP 23.

3-. Procedimientos operativos estándares para la metodología de muestreo (muestreo y análisis químico de aguas, muestreo de aguas para control microbiológico).

- Muestreo y análisis químico de aguas (CC – AQ – 011).
- Muestreo de aguas para control microbiológico (CC – PMB – 003).

4-. Procedimientos operativos estándares para las actividades específicas del estudio de validación que se efectúa.

- Operación del sistema de agua desmineralizada durante la validación (GC – VSA – 001).
- Muestreo y análisis químico/microbiológico para el agua desmineralizada durante la validación (GC – VSA – 002).

Procedimiento de calificación.

1-. Funcionamiento del sistema:

A continuación se establece como se procederá a operar el sistema de obtención de agua desmineralizada en validación:

El día lunes (semana de inicio del proceso de validación) a las 08:00 hrs juntar 500 L de agua desmineralizada nueva para enjuague del sistema, que se realizará posterior a la sanitización por vapor proyectada.

Proceder a sanitizar la red con vapor, según procedimiento **PROD – PO – 025 (sanitización de la red de agua desmineralizada con vapor) (*)**.

Una vez realizada la sanitización proceder a enjuagar con los 500 L de agua almacenada y hacerla recircular por 10 minutos.

Paralelamente a la actividad anterior, proceder a esterilizar los filtros nominales y absolutos nuevos que serán instalados en el sistema. El proceso de esterilización de los filtros se realizará en

el área de manufactura estéril y se debe proceder según **P.O.S AME – PL – 032 (esterilización en autoclave de filtros y carcasa Pall)** y según **P.O.S GC – SAG 002 (Esterilización filtros absolutos sistema agua desmineralizada)**.

Una vez finalizado el enjuague del sistema, drenar los 500 L de agua desmineralizada.

Proceder a instalar los filtros esterilizados siguiendo una secuencia establecida (proporcionada en línea de agua propuesta por el proveedor).

Poner en funcionamiento el equipo desmineralizador y solicitar pruebas fisicoquímicas (pH, resistividad y cloruros) a Control de Calidad.

Una vez obtenida la aprobación por parte de Control de Calidad, proceder a operar el sistema como es habitual, de esta manera se inicia el proceso de validación prospectiva y los analistas procederán a realizar los muestreos para pruebas fisicoquímicas y microbiológicas en los puntos y a los horarios definidos según el “**Plan de Muestreo para Agua Desmineralizada en Validación**” (que se adjunta como anexo) por un período mínimo de 20 días hábiles consecutivos (**).

Durante los días en que se llevará a cabo el proceso de validación el sistema y los equipos se deben operar como es habitual, tal como se especifica a continuación:

Los días viernes se debe drenar el agua del estanque de acumulación de 2.000 L y de la red, a no ser que haya actividades en la producción el fin de semana (***).

Los días lunes a las 08:00 hrs juntar 500 L de agua desmineralizada para enjuague de la red.

Proceder a recircular los 500 L de agua desmineralizada durante 10 minutos.

Drenar los 500 L de agua.

Poner en funcionamiento el equipo desmineralizador.

Una vez realizadas todas estas actividades se ejecutarán las acciones propias del proceso de validación.

De lunes a viernes al final de las actividades del día se debe eliminar el agua del estanque y de la red. **No se hace recircular por las noches**, al inicio de actividades del día siguiente el equipo desmineralizador se pone en marcha normalmente.

Cuando se requiere de regeneración realizarla como es habitual (según **P.O.S Mant – 017**) y llevar los registros necesarios.

Observación:

Se debe dar aviso al personal de manera anticipada de todas las actividades que impliquen la interrupción del suministro de agua desmineralizada durante el tiempo que dure la validación.

Todas las actividades antes descritas que se deben realizar para la operación del sistema tanto en validación como en condiciones normales quedarán establecidas en los siguientes procedimientos operativos estándares:

- Operación del sistema de obtención de agua desmineralizada durante la validación (GC – VSA - 001).

- Operación del sistema de obtención de agua desmineralizada (GC – VSA - 002).

Los cuales deben contar con la firma de aprobación de la gerencia de aseguramiento de la calidad para así iniciar el proceso de validación. Estos P.O.S se adjuntan como anexos.

(*) Cabe destacar que la sanitización de la red con vapor se seguirá realizando de manera habitual como se ha establecido con una frecuencia quincenal.

(**) Considerar que el horario de muestreo está sujeto a cambios relacionados con: la frecuencia de regeneración de las resinas de intercambio iónico del equipo desmineralizador (horario en que se agota el equipo) y el horario en que se realizará la sanitización con vapor de la red.

(***) En caso de que hubiese actividades los fines de semana en la planta de producción y que requieran de agua desmineralizada, se deberá dar aviso al personal de mantención el día viernes antes de las 16:00 hrs para dejar con agua el estanque de la sala del desmineralizador. De no ser así, al término de las actividades del día, se procederá a drenar toda el agua del estanque y sistema, de esta manera no quedará agua estancada los fines de semana. Al comenzar la semana se procederá a juntar 500 L de agua nueva para enjuague, se recirculará por 10 minutos y finalmente se eliminará.

Muestreo y pruebas analíticas en validación

Para la metodología de muestreo se procederá según **P.O.S CC – PMB – 03 y CC – AQ – 011**, para los muestreos microbiológicos y fisicoquímicas respectivamente.

Para la metodología de análisis se procederá según **P.O.S CC – PMB – 04 y USP – 23** para los análisis microbiológicos y fisicoquímicos respectivamente.

Los puntos para el muestreo seleccionados, la frecuencia y horarios de muestreo establecidos se señalan en el “Plan de Muestreo para Agua Desmineralizada en Validación” que se adjunta como anexo.

Todas las actividades propias del proceso de validación, relacionadas con el muestreo y pruebas analíticas, así como también con el registro para los resultados de las pruebas, quedarán establecidas en el procedimiento operativo estándar: **Muestreo y análisis de agua desmineralizada en validación**, el cual debe contar con la firma de aprobación de la Gerencia de Garantía de la Calidad para así iniciar el proceso de validación. Este procedimiento operativo se adjunta como anexo.

2-. Puntos de muestreo establecidos

Para la validación se consideran los siguientes puntos ya establecidos en el “**Plan de muestreo de aguas de Farminindustria**” para el monitoreo del agua desionizada, tales como:

Punto	Muestra
2.1	Salida equipo desmineralizador (salida llave 21).
2.2	Llave salida estanque 2000 L.

TABLA 14: PUNTOS ESTABLECIDOS PARA LA SALA DEL DESMINERALIZADOR.

Punto	Muestra
2.12	Cremas (llave posterior UV).
2.13	Empaque (llave posterior UV).
2.14	Líquidos (llave posterior UV).
2.15	Líquidos salida estanque 2000 L oriente.
2.16	Líquidos salida estanque 2000 L poniente.
2.7	Injectables (sección lavado).

TABLA 15: PUNTOS DE CONSUMO DE AGUA DESIONIZADA SELECCIONADOS EN LAS DISTINTAS SECCIONES DE PRODUCCION.

Por lo tanto se definen los siguientes puntos críticos:

Sala desmineralizador: Salida equipo desmineralizador.
Llave salida estanque de almacenamiento 2000 L.

Puntos de consumo críticos: Líquidos
Cremas
Empaque (lavado de material)
Injectables (sala de lavado).

Observación: Para este caso se entiende por puntos críticos aquellos sitios en donde cualquier variación que se produzca en el agua desmineralizada obtenida comprometerá directamente las actividades que requieran de ella.

Los criterios para la elección de esto como puntos críticos se explican a continuación:

Definición de puntos críticos

Puntos críticos en sala desmineralizador:

Punto crítico	Fundamento
Salida equipo desmineralizador (salida llave 21).	Evaluar el nivel de proliferación microbiana que se desarrolla en este punto conforme progresa el agotamiento de las resinas de intercambio iónico del equipo. En otras palabras este punto permite verificar la eficacia de la regeneración de las resinas como sanitizante del equipo desmineralizador. Se debe tener en cuenta que este es un punto desprotegido desde el punto de vista de la sanitización.
Llave salida estanque 2000 L.	Calidad microbiológica del agua acumulada que se distribuye a los puntos de consumo. Además evaluar la eficacia de la sanitización de esta unidad.

TABLA 16: CRITERIO O FUNDAMENTO PARA EL ESTABLECIMIENTO DE PUNTOS CRITICOS EN LA SALA DEL DESMINERALIZADOR.

Puntos de consumo críticos:

El criterio para el establecimiento de puntos críticos en la planta de producción, considera los siguientes factores:

- Volumen de agua que es utilizada en la sección.
- Finalidad de uso para el agua en las secciones (tipo de formulación, número de formulaciones, limpieza de materiales, etc.).

Punto crítico	Criterio utilizado o fundamento
Crema (llave posterior UV).	El agua se encuentra formando parte de la formulación final (dependiendo de la formulación). Corresponde a uno de los primeros puntos desde donde llega el agua desmineralizada a la planta de producción.
Líquidos (llave posterior UV, salida estanque 2000 L oriente, salida estanque 2000 L poniente).	El volumen de agua utilizada es mayor, además el agua se encuentra formando parte de la formulación final (dependiendo de la formulación). Corresponde a uno de los primeros puntos desde donde se obtiene el agua desmineralizada que llega a la planta de producción.
Empaque (llave posterior UV).	Finalidad de uso que se le da al agua (lavado de frascos). Además este corresponde al primer punto de llegada del agua desmineralizada a la planta de producción.
Sala de lavado inyectables.	Finalidad de uso: Limpieza de materiales a utilizar en el área de manufactura estéril.

TABLA 17: PUNTOS CRÍTICOS ESTABLECIDOS Y CRITERIO O FUNDAMENTO UTILIZADO EN LA ELECCION DE ESTOS.

Observación:

- No se establece como punto crítico la sala del destilador debido a que el agua desmineralizada que aquí se recibe será utilizada en procesos estériles.

Nota: La información acerca del comportamiento histórico de la calidad del agua se encuentra registrada y disponible en las carpetas: Aguas 2003 (1,2, y 3), Aguas 2004 (1 y 2), Aguas 2005 (1 y 2) y tendencia de aguas. Las cuales se ubican en la sala de archivos del Departamento de Control de Calidad.

3-. Pruebas analíticas a realizar:

- Parámetros fisicoquímicos a medir: Análisis fisicoquímico completo según USP – 23 (pH, resistividad, cloruros, amonio, sulfatos, calcio, dióxido de carbono, metales pesados, sustancias oxidables, sólidos totales).
- Parámetros microbiológicos a medir: RTA (UFC/mL), coliformes y *Pseudomonas*.

Pruebas	Especificaciones (criterios de aceptación)
Descripción	Líquido transparente, incoloro, inodoro, insípido, libre de materias extrañas.
pH	5 – 7
Resistividad	Min. 0,4 MΩ/cm
Cloruros	No opalescencia
Sulfatos	No turbidez
Amonio	< 30 µg
Calcio	No turbidez
Dióxido de carbono	La mezcla permanece clara.
Sustancias oxidables	El color rosado no desaparece por completo.
Metales Pesados	Ausencia
Sólidos totales	No más de 1 mg de residuo permanente (< 0,001%).

Referencia: USP XXIII/NF – XVIII.

TABLA 18: PRUEBAS FISICOQUIMICAS QUE SE REALIZAN AL AGUA DESIONIZADA.

Control	Límites de contaminación
RTA UFC/mL	No más de 50 UFC / mL (límite de acción)
Coliformes	Ausencia
<i>Pseudomonas</i>	Ausencia

Referencia: Experiencia anterior.

TABLA 19: CONTROLES MICROBIOLÓGICOS QUE SE LE REALIZAN AL AGUA DESIONIZADA.

Observaciones:

- De acuerdo con lo que se señala en la USP, **para los parámetros microbiológicos (recuento) se tienen límites de alerta y de acción**, los cuales se diferencian de los parámetros de proceso y especificaciones de producto, en que ellos son usados para el monitoreo y control en vez de establecer decisiones de aceptación o rechazo. Para el RTA (recuento total de aerobios), se establece como límite de acción para la validación el valor de 50 UFC/mL, el cual es utilizado como límite de acción para los controles microbiológicos del agua desionizada que se realizan de acuerdo al programa mensual de muestreo de aguas de Farminindustria S.A.

4-. Evaluación propuesta para la validación del sistema:

Evaluación de la efectividad del actual sistema de obtención de agua purificada en la mantención de la calidad microbiológica y fisicoquímica.

5-. Metodología a seguir para la evaluación a realizar:

- Efectividad del sistema en la mantención de la calidad fisicoquímica y microbiológica:

Ejecutar un programa de muestro para el agua desionizada, que siga una secuencia lógica ordenada a través de todo el sistema de obtención de agua purificada. Para esto se utilizan puntos de muestro preestablecidos para el análisis de pureza fisicoquímica y microbiológica a través de todo el proceso de purificación del agua, desde la producción del agua desmineralizada en la sala de aguas N° 1 hasta los puntos de consumo en las distintas secciones de la planta de producción, todo con el objetivo de evaluar la eficacia del sistema y de los subsistemas/equipos para obtener agua purificada que cumpla con los criterios de aceptación establecidos.

El programa de monitoreo deberá considerar mínimo 20 días hábiles consecutivos (OMS, Guía de la OMS sobre las prácticas Adecuadas de Fabricación, Ginebra 1998), durante este período de tiempo se deben obtener resultados que permitan establecer que el agua desmineralizada obtenida cumple con los criterios de aceptación para las pruebas analíticas en cada uno de los puntos definidos consistentemente, para así poder considerar validado el sistema.

Para la evaluación el sistema se divide en dos áreas:

- Sala desmineralizador.
- Puntos de consumo en planta de producción.

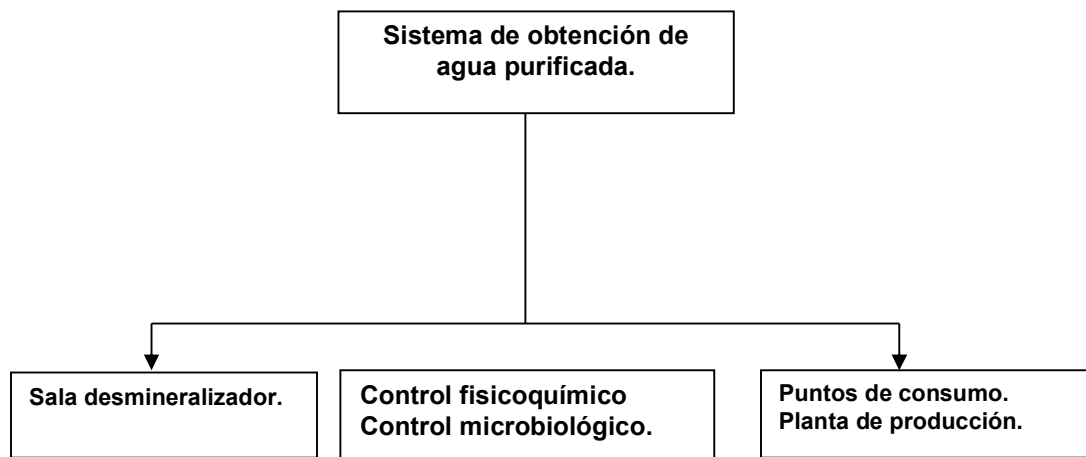


FIGURA 13: AREAS QUE CONSTITUYEN EL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA PURIFICADA DE FARMINDUSTRIA S.A. Y CONTROLES DE CALIDAD PARA EL AGUA DESIONIZADA OBTENIDA DESDE ELLAS.

Pruebas fisicoquímicas

Frecuencia: Para los puntos de muestreo establecidos en la sala del desmineralizador, la frecuencia de muestreo será semanal, específicamente los días lunes ya que de esta manera será posible verificar la calidad fisicoquímica del agua que se está entregando, después de que el sistema ha estado detenido todo el fin de semana. Para la planta de producción el muestreo será diario (*) y se seleccionaron aquellos puntos en donde el agua desmineralizada es utilizada como excipiente que forma parte de una formulación final, tal es el caso de líquidos y cremas. Por otra parte la sección de empaque también se considera ya que el agua purificada es utilizada para el lavado de los frascos, los cuales van a contener el producto final a envasar. Se seleccionó además la sala de lavado de inyectables ya que el agua es utilizada aquí para el lavado de material a utilizar en el área de manufactura estéril.

(*) Fuente:

- FDA. Guía para inspecciones de laboratorios de control de calidad farmacéutica: Guía de inspecciones de sistemas de agua de alta pureza. Guidance document. Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research. Julio de 1993.
- Gillian, Ch., Roger, A., Anik, E. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF), segunda parte: Validación. pp. 6 – 36. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1998.

Puntos de muestreo sala desmineralizador	Salida equipo desmineralizador (Salida llave N° 21). Llave salida estanque 2000 L.
Puntos de muestreo planta de producción	Líquidos (llave salida UV). Líquidos llave salida oriente reactor 2000 L. Líquidos llave salida poniente reactor 2000 L. Cremas (llave salida UV). Empaque (llave salida UV). Inyectables (sala de lavado).

TABLA 20: PUNTOS DE MUESTREO SELECCIONADOS.

Pruebas microbiológicas

Frecuencia: Muestreo diario en los puntos establecidos tanto para la sala del desmineralizador, como para la planta de producción (*). Todo esto nos permitirá evaluar la eficacia en la mantención de la pureza microbiológica; y adicionalmente la eficacia de la regeneración de las resinas como sanitizante del equipo desmineralizador.

(*) Fuente:

- FDA. Guía para inspecciones de laboratorios de control de calidad farmacéutica: Guía de inspecciones de sistemas de agua de alta pureza. Guidance document. Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research. Julio de 1993.
- Gillian, Ch., Roger, A., Anik, E. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF), segunda parte: Validación. pp. 6 – 36. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1998.

Puntos de muestreo sala desmineralizador	Salida equipo desmineralizador (salida llave N° 21). Llave salida estanque.
Puntos de muestreo planta de producción	Líquidos llave salida UV. Líquidos llave salida oriente estanque 2000 L. Líquidos llave salida poniente estanque 2000 L. Cremas (llave salida UV). Injectables (sala de lavado). Empaque (llave salida UV).

TABLA 21: PUNTOS DE MUESTREO SELECCIONADOS.

Observaciones:

- Considerar que durante el período en que se llevará a cabo el monitoreo, se seguirá realizando como es habitual la sanitización con vapor de cañerías y estanque cada 15 días. Por lo tanto los resultados obtenidos de las pruebas microbiológicas nos permitirán de manera adicional evaluar el período de eficacia de la sanitización llevada a cabo.

Registro de resultados

A continuación se presentan los formatos para las hojas de registro de resultados para las pruebas fisicoquímicas y microbiológicas a realizar.

Para las siguientes pruebas fisicoquímicas cualitativas, se obtuvieron los siguientes resultados durante el período que duró la validación (29/08/05 – 13/10/05):

Pruebas cualitativa	Resultado	Criterio de aceptación	Disposición
Cloruros		Ausente	
Sulfatos		Ausente	
Amonio		< 30 µg	
Dióxido de carbono		Ausente	
Calcio		Ausente	
Metales pesados		Ausente	
Sustancias oxidables		Ausente	

TABLA 22: REGISTRO RESULTADOS PRUEBAS FISICOQUIMICAS CUALITATIVAS.

Para las siguientes pruebas microbiológicas cualitativas, se obtuvieron los siguientes resultados durante el período que duró la validación (29/08/05 – 13/10/05):

Pruebas cualitativas	Resultados	Criterios de aceptación	Disposición
Coliformes		Ausente	
<i>Pseudomonas</i>		Ausente	

TABLA 23: REGISTRO RESULTADOS PRUEBAS MICROBIOLOGICAS CUALITATIVAS.

Criterio de aceptación:

Fecha	Puntos de Muestreo (*)								Disposición (cumple/no cumple)
	2.1	2.2	2.12	2.13	2.14	2.15	2.16	2.7	
29/08/05									
30/08/05									
31/08/05									
01/09/05									
02/09/05									
05/09/05									
06/09/05									
07/09/05									
08/09/05									
09/09/05									
12/09/05									
14/09/05									
15/09/05									
16/09/05									
20/09/05									
21/09/05									
22/09/05									
23/09/05									
26/09/05									
27/09/05									
28/09/05									
29/09/05									
30/09/05									
03/10/05									
04/10/05									
05/10/05									
06/10/05									
07/10/05									
11/10/05									
12/10/05									
13/10/05									

(*) Según Plan de Muestreo de Aguas de Farminindustria S.A.
OBSERVACIONES RELACIONADAS CON EL MUESTREO.

TABLA 24: REGISTRO RESULTADOS PRUEBAS FISICOQUIMICAS Y MICROBIOLOGICAS CUANTITATIVAS.

6-. Programación de actividades

Duración del plan de monitoreo: De acuerdo a lo que establece la bibliografía debe ponerse en funcionamiento el sistema por un mínimo de **20 días laborales consecutivos (*)**, registrando los datos necesarios y cualquier desviación del procedimiento.

(*) Fuente:

- Gillian, Ch., Roger, A., Anik, E. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF), segunda parte: Validación. pp. 6 – 36. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1998.

Actividad a realizar:

1-. Evaluación de la efectividad del actual sistema de obtención de agua purificada en la mantención de la calidad microbiológica y fisicoquímica.

Duración del plan de monitoreo	Mínimo de 20 días hábiles consecutivos
Fecha de inicio	29/08/05.
Fecha de término	13/10/05

TABLA 25: DURACION DEL PLAN DE MONITOREO Y FECHAS DE INICIO Y TERMINO.

Horario de muestreo: lunes – miércoles – viernes: (08:30 – 09:45).
Martes y jueves: (14:30 – 16:15).

Observaciones:

- Cabe destacar que el horario de muestreo va a estar sujeto a cambios debido a factores tales como el horario en que se agote el equipo desmineralizador.
- La frecuencia de regeneración para las resinas de intercambio iónico del equipo desmineralizador dependerá del volumen de agua desmineralizada demandada por la producción, y este a su vez dependerá de la finalidad de uso para el agua.

7-. Informe de validación prospectiva:

Fecha de inicio del estudio: 29/08/05.
Fecha de finalización: 13/10/05.

Observaciones.

Anexar todos los formularios para el registro de los resultados obtenidos en cada una de las evaluaciones realizadas.

Criterio cumple/no cumple:

Comparar con los criterios de aceptación (contrastar los resultados obtenidos en las pruebas con los criterios de aceptación establecidos).

Discusión.

Conclusiones.

8-. Aprobación:

Presentar el documento a Gerencia de Garantía de la Calidad para su revisión y aprobación.

La firma del informe de calificación de desempeño determinará su revisión y aprobación.

ANEXO 8. Informe de calificación de la instalación (IQ): Comprobación de la documentación.

Objetivo	Comprobar que se dispone de la suficiente documentación para los componentes del sistema.
Metodología	Completación de tablas para la comprobación de documentación para los nuevos componentes y componentes ya instalados.

NOTA: Se adjuntan las tablas para la comprobación de la documentación.

Criterios de aceptación	Cumple / No cumple	
Se dispone de toda documentación relacionada con los componentes.	Cumple ____	No cumple ____
La documentación se encuentra correctamente archivada y actualizada.	Cumple ____	No cumple ____
Información sobre especificaciones de equipos es suficiente.	Cumple ____	No cumple ____
Existencia de manuales y catálogos.	Cumple ____	No cumple ____

Diagrama para la nueva configuración del sistema:

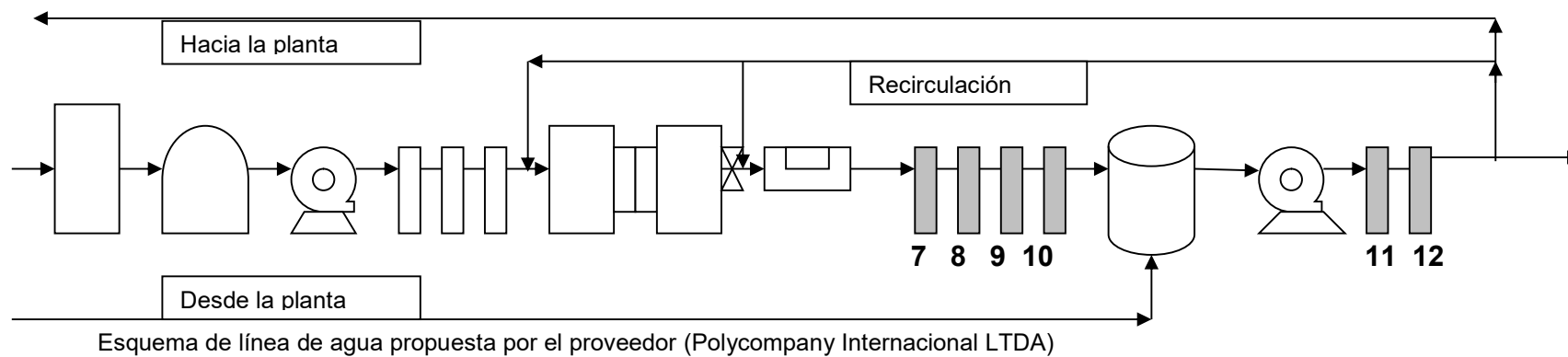


FIGURA 14: NUEVO ESQUEMA DE LINEA DE AGUA PROPUESTA POR EL PROVEEDOR (POLYCOMPANY INTERNACIONAL LTDA).

Componente	Ubicación	Modelo/Nº de serie.	Documentación técnica	Ubicación de la documentación	Servicio básico de apoyo/ instrumentos de apoyo	Procedimientos relacionados	Especificaciones técnicas
Filtro 20" 1 µm CX.	7	CXPORE CX – 01, filtro nominal 1 µm, 20".	Catálogo Nucleonpore Cartridge Filtration: CXPORE – Melt Blown PB Filter Series. NUCLEONPORE® Filtro cartridge COAX Two – Stage Depth Filter Cartridge.	Carpeta Gerencia de Garantía de la calidad.	Manómetros de presión (escala psi/bar). Rango 0 – 7 bar. (1 a la entrada).	Mant – 020 (Control y cambio de filtros de agua equipo desmineralizador). AME – PL – 032. (esterilización en autoclave de filtro y carcasa Pall).	Filtro de polipropileno FDA. Carcasa de polipropileno. Nivel de flujo recomendado: 15-19 LPM a 22°C (para 10"). Máxima presión de operación: 100 psid (7 bar) a 20°C. Máxima temperatura de operación: 80°C. Sanitización: Autoclavable 125°C por 30 min.

Componente	Ubicación	Modelo/N° de serie.	Documentación técnica	Ubicación de la documentación	Servicio básico de apoyo/ instrumentos de apoyo	Procedimientos relacionados	Especificaciones técnicas
Filtro 20" 0,5 µm CX	8	CXPORE Filtro nominal 0,5 µm de 20 pulgadas Tipo: CX – 005#701604/lot: 088204 – 7675.	Catálogo Nucleonpore Cartridge Filtration: CXPORE – Melt Blown PB Filter Series. NUCLEONPORE® Filtro cartridge COAX Two – Stage Depth Filter Cartridge.	Carpeta Gerencia de Garantía de la calidad.	Manómetros de presión (escala psi/bar). Rango 0 – 7 bar. (1 a la entrada).	Mant – 020. (Control y cambio de filtros de agua equipo desmineralizador). AME – PL – 032. (Esterilización en autoclave de filtro y carcasa Pall).	Filtro de polipropileno FDA. Carcasa de polipropileno. Nivel de flujo recomendado: 11- 15 LPM a 22°C (para 10"). Máxima presión de operación: 100 psid (7 bar) a 20°C. Máxima temperatura de operación: 80°C. Sanitización: Autoclavable 125°C por 30 min.

Filtro 20" 0,2 µm QMA 99,98% retención. Polipropileno plegado. Grado Farmacéutico FDA.	9	NUCLEONPORE® FILTRO GARTRIDGE 0,2µm, 20 pulgadas, QMA 99,98% retención. Tipo: QMC696100. P3 SOE o`ring 2 – 222 (doble o`ring sellado).	Catálogo Nuclepore Cartridge Filtration: QAPORE – Polypropylene PB Filter Series.	Carpeta Gerencia de Garantía de la calidad.	Manómetros de presión (escala psi/bar). Rango 0 – 7 bar. (1 a la entrada).	Mant – 020 (Control y cambio de filtros de agua equipo desmineralizador). AME – PL – 032. (Esterilización en autoclave de filtro y carcaza Pall).	Filtro de polipropileno FDA. Carcaza de polipropileno. Nivel de flujo recomendado: 15- 19 LPM a 22°C (para 10"). Máxima presión de operación: 100 psid (7 bar) a 20°C. Máxima temperatura de operación: 80°C. Sanitización: Autoclavable 125°C por 30 min.
Filtro 20" 0,2 µm ABS. Grado Farmacéutico.	10	Filtro 0,2 µm absoluto 20 pulgadas. Filtro cartridge 100% retención, grado farmacéutico FDA. Conexión code 222 (0) tipo FCDI Tipo #FCDI020S1/ lot: C4KN74437E.	Catálogo Nuclepore® Cartridge Filtration: DI Series Pleated Hydrophilic PVDF Media Pharmaceutical/Biotech Grade Filter Cartridge.	Carpeta Gerencia de Garantía de la calidad.	Manómetros de presión (escala psi/bar). Rango 0 – 7 bar. (1 a la entrada y 1 a la salida).	P.O.S GC – SAG 002. (Esterilización filtros absolutos Sistema Agua Desmineralizada). Mant – 020. (Control y cambio de filtros de agua equipo desmineralizador). AME – PL – 032. (Esterilización en autoclave de filtro y carcaza Pall).	Filtro de núcleo de polipropileno, medio hidrofílico de PVDF, sellos de siliconas. Carcaza de acero inoxidable. Máxima temperatura de operación: 80°C. Máxima presión diferencial 50 psi (3,4 bar).

Componente	Ubicación	Modelo/Nº de serie.	Documentación técnica	Ubicación de la documentación	Servicio básico de apoyo/ instrumentos de apoyo	Procedimientos relacionados	Especificaciones técnicas
Filtro 20" 0,2 µm QMA 99,98% retención. Polipropileno plegado. Grado Farmacéutico FDA.	11	NUCLEONPORE® FILTRO GARTRIDGE 0,2µm, 20 pulgadas, QMA 99,98% retención. Tipo: QMC696100. P3 SOE o`ring 2-222 (doble o`ring sellado).	Catálogo Nucleonpore Cartridge Filtration: QAPORE – Polypropylene PB Filter Series.	Carpeta Gerencia de Garantía de la calidad.	Manómetros de presión (escala psi/bar). Rango 0 – 7 bar. (1 a la salida).	Mant – 020 (Control y cambio de filtros de agua equipo desmineralizador). AME – PL – 032. (Esterilización en autoclave de filtro y carcasa Pall).	Filtro de polipropileno FDA. Carcasa de polipropileno. Nivel de flujo recomendado: 15-19 LPM a 22°C (para 10"). Máxima presión de operación: 100 psid (7 bar) a 20°C. Máxima temperatura de operación: 80°C. Sanitización: Autoclavable 125°C por 30 min.

Componente	Ubicación	Modelo/N° de serie.	Documentación técnica	Ubicación de la documentación	Servicio básico de apoyo/ instrumentos de apoyo	Procedimientos relacionados	Especificaciones técnicas
Filtro 20" 0,2 µm ABS. Grado Farmacéutico.	12	Filtro 0,2 µm absoluto 20 pulgadas. Filtro cartridge 100% retención, grado farmacéutico FDA. Conexión code 222 (0) tipo FCDI Tipo #FCDI020S1/ lot: C4KN74437E.	Catálogo Nuclepore Cartridge Filtration: DI Series Pleated Hydrophilic PVDF Media Pharmaceutical/Biotech Grade Filter Cartridge.	Carpeta Gerencia de Garantía de la calidad.	Manómetros de presión (escala psi/bar). Rango 0 – 7 bar. (1 a la salida).	P.O.S GC – SAG 002 (Esterilización filtros absolutos Sistema Agua Desmineralizada). Mant – 020 (Control y cambio de filtros de agua equipo desmineralizador). AME – PL – 032. (Esterilización en autoclave de filtro y carcasa Pall).	Filtro de núcleo de polipropileno, medio hidrofílico de PVDF, sellos de siliconas. Carcasa de acero inoxidable. Máxima temperatura de operación: 80°C. Máxima presión diferencial 50 psi (3,4 bar).

Conclusión: Fue posible verificar que la instalación para el nuevo sistema de filtros es la apropiada, ya que la disposición de los componentes se realiza siguiendo la secuencia establecida en el esquema de línea de agua propuesta por el proveedor (Polycompany Internacional LTDA).

TABLA 26: COMPROBACION DE LA DOCUMENTACION DE LOS COMPONENTES QUE CONSTITUYEN LA NUEVA CONFIGURACION PARA EL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA DESMINERALIZADA.

Componente	Ubicación	Modelo/Nº de serie.	Documentación técnica disponible (Manuales de utilización y Mantenimiento)	Ubicación de la documentación	Servicio básico de apoyo/ instrumentos de apoyo (Críticos y No críticos)	Procedimientos relacionados	Certificaciones
Estanque de acumulación 60 m³	Afuera sección de Mantenición.				Válvula flotador para regulación de nivel.	Mant – 086 – 2. (Sanitización estanque de 60 m³).	
Filtro de profundidad AGUASIN^{MR}	Afuera sección de Mantenición.	Filtro de profundidad AGUASIN ^{MR} modelo Q – 135 – F.	Catálogo filtro de profundidad AGUASIN ^{MR} .	Gerencia Garantía de la calidad.	2 Manómetros de presión escala psi/bar.	P.O.S Mant – 021 (Operación del filtro de profundidad).	
Bomba centrífuga sanitaria	Sala de aguas Nº 1, previo al sistema de prefiltros.	Cod SA 308.	Catálogo Tri - Clover TRI – FLO Centrifugal Pumps C – series.	Carpeta Gerencia Garantía de la Calidad.	Conexión a red eléctrica.	P.O.S N/A.	
Filtro de carbón	Sala de aguas Nº 1, previo filtro de 5.	Carbón activado CCAP520F Cartridge 10IN 2x Carbón activado pulverizado Tipo C1 - serie dual (Flat DOE).			Manómetros de presión escala psi/bar (B – 4055004). Rango 0 – 7 bar (1 entrada). Carcasa de polipropileno.	P.O.S Mant – 020. (Control y cambios de filtros de agua equipo desmineralizador)	

Componente	Ubicación	Modelo/Nº de serie.	Documentación técnica disponible (Manuales de utilización y Mantenimiento)	Ubicación de la documentación	Servicio básico de apoyo/ instrumentos de apoyo (Críticos y No críticos)	Procedimientos relacionados	Certificaciones
Filtro 5 µm	Sala de aguas Nº 1, previo filtro de 1 µm.	Polyprofil PNJP5R19.5PF 19,5" Cartridge 5 µm. Polipropileno FDA.			Manómetro de presión escala psi/bar (B – 4055004). Rango 0 – 7 bar. (1 a la entrada). Carcaza de polipropileno.	P.O.S Mant – 020 (Control y cambios de filtros de agua equipo desmineralizador) AME – PL – 032 (Esterilización de filtro y carcaza Pall).	
Filtro 1 µm	Sala de aguas Nº 1, previo equipo desmineralizador.	Polyprofil – 01 PNJP5R10PF 10". Nominal polipropileno FDA.			Manómetro de presión escala psi/bar (B – 4055004). Rango 0 – 7 bar (0 – 100 psi) (1 a la entrada y 1 a la salida). Carcaza de polipropileno.	P.O.S Mant – 020. (Control y cambios de filtros de agua equipo desmineralizador) AME – PL – 032 (Esterilización de filtro y carcaza Pall).	

Componente	Ubicación	Modelo/Nº de serie.	Documentación técnica disponible (Manuales de utilización y Mantenimiento)	Ubicación de la documentación	Servicio básico de apoyo/ instrumentos de apoyo (Críticos y No críticos)	Procedimientos relacionados	Certificaciones
Equipo desmineralizador AGUASIN^{MR}	Sala de aguas Nº 1.	SM 75 CCAT.	Manual de operación equipo desmineralizador AGUASIN ^{MR} . Instrucciones de instalación, operación y mantención del equipo.	Sala del desmineraliza – dor. Gerencia de Garantía de la calidad.	Conexión a red eléctrica. Resistivímetro. Válvula solenoide acoplada a válvula flotador del estanque de almacenamiento	P.O.S – Mant – 013. P.O.S – Mant 005. P.O.S – Mant 017. P.O.S – Mant – 019. P.O.S – Mant – 092.	Certificado de calibración de resistivímetro.
Lámpara UV STERITRONTM	Sala de aguas Nº 1.	Nº 0548 Modelo S23.	Catálogo STERITRON TM Catálogo América ultraviolet 1980 (instrumento medidor).	Carpeta Gerencia Garantía de la Calidad.	Conexión a red eléctrica.	P.O.S – Mant – 010.	

Componente	Ubicación	Modelo/Nº de serie.	Documentación técnica disponible (Manuales de utilización y Mantenimiento)	Ubicación de la documentación	Servicio básico de apoyo/ instrumentos de apoyo (Críticos y No críticos)	Procedimientos relacionados	Certificaciones
Estanque almacenamiento 2000 L	Sala de aguas Nº 1.				Válvula flotador para regulación de nivel acoplada a válvula solenoide a la salida del equipo desmineralizador. Filtro de venteo hidrofóbico.	P.O.S Mant – 015 P.O.S Mant – 001 (Test de integridad filtro hidrofóbico). P.O.S – Mant - 092. P.O.S Prod – PO-025.	Certificación externa CESMEC Acta Nº 2018 (fecha: 04/06/01).
Bomba centrifuga sanitaria	Sala de aguas Nº 1 Posterior a estanque 2000L.	ST 112MC2 Nº 01212.	Catálogo de operación.	Sección de mantención.	Conexión a red eléctrica.	P.O.S N/A.	
Sistema de distribución Tuberías de acero inoxidable	Sala de aguas Nº 1 Planta de producción.	Chileinox ^{MR} . AISI 316 L.	Guía cotización CHILEINOX ^{MR} Fabricación e instalación de red de agua desmineralizada inoxidable AISI 316L.	Carpeta validación agua purificada y agua para inyectables Gerencia de Garantía de la calidad.		P.O.S Prod – PO-025.	

Componente	Ubicación	Modelo/Nº de serie.	Documentación técnica disponible (Manuales de utilización y Mantenimiento)	Ubicación de la documentación	Servicio básico de apoyo/ instrumentos de apoyo (Críticos y No críticos)	Procedimientos relacionados	Certificaciones
Lámpara UV STERITRON™ Líquidos	Planta de producción sección líquidos.	Modelo S23.	Catálogo STERITRON™. Catálogo América ultraviolet 1980. (instrumento medidor).	Carpeta Gerencia Garantía de la Calidad.	Conexión a red eléctrica.	P.O.S Prod – 012 P.O.S LIQ – 007. P.O.S Mant – 007.	
Lámpara UV STERITRON™ Cremas	Planta de producción sección cremas.	Nº 0549 Modelo S23.	Catálogo STERITRON™. Catálogo América ultraviolet 1980. (instrumento medidor).	Carpeta Gerencia Garantía de la Calidad.	Conexión a red eléctrica.	P.O.S Prod – 012. P.O.S Mant – 010.	
Lámpara UV STERITRON™ Empaque	Planta de producción sección empaque.	Nº 0552 Modelo S23.	Catálogo STERITRON™. Catálogo América ultraviolet 1980. (instrumento medidor).	Carpeta Gerencia Garantía de la Calidad.	Conexión a red eléctrica.	P.O.S Prod – 012. P.O.S Mant – 010.	

Componente	Ubicación	Modelo/Nº de serie.	Documentación técnica disponible (Manuales de utilización y Mantenimiento)	Ubicación de la documentación	Servicio básico de apoyo/ instrumentos de apoyo (Críticos y No críticos)	Procedimientos relacionados	Certificaciones
Lámpara UV STERITRON™ Sala destilador	Planta de producción sección sala destilador.	N ° 0550 Modelo S23.	Catálogo STERITRON™. Catálogo América ultraviolet 1980. (instrumento medidor).	Carpeta Gerencia Garantía de la Calidad.	Conexión a red eléctrica.	P.O.S Mant – 010.	
Estanque almacenamiento 1000 L	Sala destilador.				Válvula flotador para regulación de nivel acoplada a válvula solenoide. Filtro de venteo hidrofóbico.	P.O.S Mant – 001 (Test de integridad filtro hidrofóbico).	
Bomba centrífuga	Sala destilador.		Catálogo de operación.	Sección de mantención.	Conexión a red eléctrica.	P.O.S N/A.	

Observación: Todos los P.O.S especificados se encuentran archivados en la Gerencia de Garantía de la Calidad.

TABLA 27: COMPROBACION DE LA DOCUMENTACION DE COMPONENTES YA INSTALADOS EN EL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA DESMINERALIZADA.

ANEXO 9. Informe de calificación de la instalación (IQ): Comprobación de la conformidad con el diseño y las especificaciones.

Objetivo	Establecer las características de los componentes principales y auxiliares, y verificar correspondencia entre lo realmente instalado y lo que se establece en bibliografía.
Metodología	Inspección visual para determinar correcta instalación y apropiada disposición de los componentes.

Conclusiones

Comprobación de conformidad con el diseño y las especificaciones.

De acuerdo a lo que se establece en bibliografía, un sistema de purificación de aguas típico debería incluir las siguientes etapas:

- Pre tratamiento.
- Desmineralización.
- Almacenamiento.
- Distribución.

Para cada una de las etapas mencionadas anteriormente se deberían considerar los siguientes procesos:

Etapas del sistema	Procesos y componentes involucrados
Pre tratamiento agua potable.	Almacenamiento agua potable alimentación. Remoción de sólidos suspendidos. Filtración.
Desmineralización.	Equipo desmineralizador. Sanitización por Unidad Ultravioleta.
Almacenamiento y distribución.	Estanque almacenamiento agua desionizada.

(Purified Water System Guidelines, I.T.O/Engineering Services, December 1991).

TABLA 28: ETAPAS DEL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA DESMINERALIZADA Y PROCESOS ASOCIADOS.

Para llevar a cabo los procesos señalados anteriormente, se requiere de un adecuado arreglo de los componentes en el sistema.

La elección de los filtros se basa en las demandas del sistema, pero en términos generales es recomendable implementar una serie de filtros (pre – filtros y filtros) para el agua potable de alimentación del equipo desionizador, entre el equipo desionizador y el estanque de almacenamiento y entre el estanque y el anillo de recirculación. Básicamente mientras más nos acercamos a la descarga o a la salida del sistema, más fino es el filtro (Brennand J, Sinclair A. Guide to the Design and Operation of Water Treatment and Distribution Systems).

A continuación se especifica la disposición de los componentes en el actual sistema de obtención de agua desmineralizada de Farminindustria S.A.

Etapas de tratamiento	Componente
Pre tratamiento agua potable.	Filtro profundo. Carbón activado pulverizado. 5 μ m. 1 μ m.
Entre equipo desmineralizador (intercambio iónico) y estanque de almacenamiento.	Unidad Ultravioleta. Filtros nominales y absolutos: 1 μ m. 0,5 μ m. 0,2 μ m (retención nominal 99,98% eficiencia). 0,2 μ m (absoluto, grado farmacéutico FDA).
Salida del sistema.	Filtros nominales y absolutos: 0,2 μ m (retención nominal 99,98% eficiencia). 0,2 μ m (absoluto, grado farmacéutico FDA).

TABLA 29: DISPOSICION DE LOS COMPONENTES EN EL ACTUAL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA DESMINERALIZADA DE FARMINDUSTRIA S.A.

De esta manera es posible verificar que el sistema de obtención de agua desmineralizada de Farminindustria S.A. **cumple** con lo que se establece en bibliografía para la disposición e instalación de los componentes, ya que los componentes instalados se encuentran configurados en el sistema, tal como se establece para las etapas típicas de un sistema de purificación de agua. Es decir el sistema ha sido construido e instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño.

Criterio de aceptación	Cumple/No cumple	
Los componentes del sistema de obtención de agua desmineralizada se encuentran apropiadamente instalados de acuerdo a lo establecido en la bibliografía.	Cumple ____	No cumple ____

ANEXO 10. Informe de calificación de la instalación (IQ): comprobación de materiales en contacto con el producto (agua desionizada).

Objetivo	Identificar materiales en contacto con el producto.
Metodología	Establecer una lista de materiales de construcción de todos los componentes que tengan contacto con el agua. La información procede de inspección visual y de especificaciones técnicas.

Componente	Materiales de construcción
Filtro de profundidad AGUASIN ^{MR} .	Capas soportantes Carenit (C -3, C - 4, C - 5) y 2 capas filtrantes (C - 8 y AN).
Equipo desmineralizador AGUASIN ^{MR} .	Columnas revestidas internamente con resinas epóxicas.
Filtro carbón activado pulverizado.	Carbón activado pulverizado.
Filtro 5 µm.	Polipropileno.
Filtro 1 µm.	Polipropileno.
Lámpara UV	Tubo de Cuarzo. Acero inoxidable.
Filtro 1 µm.	Polipropileno.
Filtro 0,5 µm.	Polipropileno.
Filtro 0,2 µm.	Polipropileno.
Filtro 0,2 µm ABS.	Polipropileno. Medio hidrofílico PVDF.
Estanque almacenamiento 2000 L.	Acero inoxidable 304 L.
Tuberías.	Acero inoxidable 316 L.
Bombas centrífugas sanitarias.	Acero inoxidable. Sello de carbón.

TABLA 30: MATERIALES DE CONSTRUCCION DE TODOS LOS COMPONENTES EN CONTACTO CON EL AGUA.

Los materiales que se encuentran en contacto con el agua para uso farmacéutico, incluyendo tuberías, válvulas y fittings, sellos, diafragmas e instrumentos, deberían ser seleccionados para satisfacer los siguientes objetivos¹:

- Ser tolerantes a la temperatura y químicos utilizados por o en el sistema.
- Todos los materiales que se encuentran en contacto con el agua para uso farmacéutico, no deberían descomponerse ni degradarse en el rango de la temperatura de trabajo.
- Resistencia a la corrosión. Tanto el agua purificada como el agua para inyectables son materiales altamente corrosivos y de manera de prevenir fallas en el sistema y contaminación en el agua los materiales seleccionados deberían ser apropiados, el método de ensamble debe ser cuidadosamente controlado, y todas las uniones y componentes deben ser compatibles con las tuberías a utilizar. Plásticos apropiados y materiales de acero inoxidable se consideran aceptables para sistemas de agua de uso farmacéutico.

Cuando el acero inoxidable es utilizado, este debería ser al menos de grado 316 L. El sistema debería ser pasivado posterior a la fabricación o instalación.

- Terminaciones internas lisas. Una vez que el agua ha sido purificada, es susceptible a la contaminación microbiológica, y el sistema está sujeto a la formación de biopelículas cuando se emplea un almacenamiento y distribución a temperatura ambiente. Las superficies internas lisas ayudan a reducir la ocurrencia de rugosidades y rupturas dentro de los sistemas de aguas. Las rupturas son frecuentes cuando comienza la corrosión.
- Los materiales seleccionados del sistema deberían acoplarse fácilmente mediante soldadura de manera controlada. El control de los procesos debería incluir como mínimo la calificación del operador, documentación del inicio de la soldadura, piezas utilizadas, registro de todas las soldaduras e inspección visual de estas.
- Los lugares donde las uniones sanitarias son inevitables ellas deberían ser de un diseño higiénico o sanitario. Apropriados controles deberían ser aplicados para los sellos utilizados y el cierre de las uniones.
- Los materiales adecuados que pueden ser considerados como elementos sanitarios del sistema incluyen: acero inoxidable 316 L (bajo nivel de carbono), polipropileno (PP), Polivinildenodifluoruro (PVDF) y perfluoroalkoxy (PFA). Otros materiales como tales como PVC no plastificado pueden ser utilizados para diseños de equipos de tratamientos de agua tales como intercambio iónico y ablandadores.

ANEXO 11. Procedimientos operativos estándares desarrollados e implementados para la validación.

FARMINDUSTRIA S.A.

DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD

PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR

MATERIA: OPERACION DEL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA DESMINERALIZADA DURANTE LA VALIDACION.	CODIGO: GC – VSA – 001
SECCION: GARANTIA DE LA CALIDAD	PAG: 1 de 6
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

- I. OBJETIVO** : Entregar las pautas para la operación del sistema de obtención de agua desmineralizada durante el proceso de validación prospectiva del mismo.
- II. ALCANCE** : Se debe llevar a cabo durante el período que dure el proceso de validación.
- III- REFERENCIA** : Protocolo de validación prospectiva sistema de obtención de agua desmineralizada.
- P.O.S: Mant – 092 (Puesta en Marcha Diaria del Sistema de Agua Desmineralizada).
- Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación, segunda parte: Validación.
- IV-. DIRIGIDO A** : Personal de Mantenimiento.
- V-. ENCARGADO** : Jefe de Mantenimiento.
- VI-. RESPONSABLE** : Gerente de Garantía de Calidad.
- VII FRECUENCIA** : Cuando sea necesario hacer una validación o revalidación.
- VIII. INSTRUCCIONES:** **Las actividades al inicio del proceso de validación deberán realizarse de la siguiente forma:**
- 1) El día lunes a las 08:00 hrs juntar 500 L de agua desmineralizada nueva para enjuague del sistema, que se realizará posterior a la sanitización con vapor.
 - 2) Proceder a sanitizar la red con vapor, según procedimiento PROD – PO – 025 (Sanitización de la Red de Agua Desmineralizada con Vapor) (*).
 - 3) Una vez realizada la sanitización, proceder a enjuagar con los 500 L de agua almacenada y hacer recircular por 10 minutos.

FARMINDUSTRIA S.A.**DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD****PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR**

MATERIA: OPERACION DEL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA DESMINERALIZADA DURANTE LA VALIDACION.	CODIGO: GC – VSA – 001
SECCION: GARANTIA DE LA CALIDAD	PAG: 2 de 6.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

- 4) Paralelamente a esta actividad proceder a esterilizar los filtros nominales y absolutos que serán instalados en el sistema. El proceso de esterilización de los filtros se realizará en el Área de Manufactura Estéril y se procederá según P.O.S AME – PL – 032 (Esterilización en Autoclave de Filtro y Carcaza Pall) y según P.O.S GC – SAG 002 (Esterilización filtros absolutos Sistema Agua Desmineralizada).
- 5) Una vez finalizado el enjuague del sistema, proceder a drenar los 500 L de agua desmineralizada.
- 6) Proceder a instalar los filtros esterilizados siguiendo la secuencia establecida para el diseño del sistema.
- 7) Poner en funcionamiento el equipo desmineralizador y solicitar pruebas fisicoquímicas (pH, resistividad y cloruros) a Control de Calidad.
- 8) Una vez obtenida la aprobación por parte de Control de Calidad, proceder a operar el sistema como es habitual, de esta manera se inicia el proceso de validación prospectiva y los analistas procederán a realizar los muestreos para pruebas fisicoquímicas y microbiológicas en los puntos y a los horarios definidos según el “Plan de Muestreo para Agua Desmineralizada en Validación” por un período mínimo de 20 días hábiles consecutivos (**).

Durante los días en que se llevará cabo la validación, el sistema y los equipos deben operarse como es habitual, tal como se especifica a continuación:

- 1) Los días viernes, al término de las actividades, se debe drenar el agua del estanque de acumulación de 2.000L de la sala del desmineralizador y de la red, a no ser que haya actividades en la producción el fin de semana (**).
- 2) Los días lunes a las 08:00 hrs juntar 500 L de agua desmineralizada para enjuague de la red.
- 3) Proceder a recircular los 500 L de agua desmineralizada durante 10 minutos.

FARMINDUSTRIA S.A.

DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD

PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR

MATERIA: OPERACION DEL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA DESMINERALIZADA DURANTE LA VALIDACION.	CODIGO: GC – VSA – 001
SECCION: GARANTIA DE LA CALIDAD	PAG: 3 de 6.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

- 4) Drenar los 500 L de agua.
- 5) Poner en funcionamiento el equipo desmineralizador.
- 6) Una vez realizadas todas estas actividades se ejecutarán las acciones propias del proceso de validación.
- 7) De lunes a viernes al final de las actividades del día se debe eliminar el agua del estanque y de la red. **No se debe recircular por las noches**, al inicio de actividades del día siguiente el equipo desmineralizador se pone en marcha normalmente.
- 8) Cuando se requiere de regeneración realizarla como es habitual (según P.O.S: Mant – 017) y llevar los registros necesarios.

(*) Cabe destacar que la sanitización de la red con vapor se seguirá realizando de manera habitual como se ha establecido con una frecuencia quincenal.

(**) Considerar que el horario de muestreo está sujeto a cambios relacionados con la frecuencia de regeneración de las resinas de intercambio iónico del equipo desmineralizador (hora en que se agota el equipo).

(***) En caso de que hubiese actividades los fines de semana en la planta de producción y que requieran de agua desmineralizada, se deberá dar aviso al personal de mantención el día viernes antes de las 16:00 hrs para dejar con agua el estanque de la sala del desmineralizador. De no ser así, al término de las actividades del día, se procederá a drenar toda el agua del estanque y sistema, de esta manera no quedará agua estancada los fines de semana. Al comenzar la semana se procederá a juntar 500 L de agua nueva para enjuague, se recirculará por 10 minutos y finalmente se eliminará.

FARMINDUSTRIA S.A.**DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD****PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR**

MATERIA: OPERACION DEL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA DESMINERALIZADA DURANTE LA VALIDACION.	CODIGO: GC – VSA – 001
SECCION: GARANTIA DE LA CALIDAD	PAG: 4 de 6.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

COMUNICACION AL PERSONAL

Se deberá comunicar al personal de la planta acerca de las actividades a realizar, para que no utilicen el sistema en los siguientes horarios:

Lunes 05/09 (08:00 – 10:00 h): Sanitización de la red de agua desmineralizada con vapor e instalación de los filtros esterilizados.

Martes 20/09 (08:00 – 10:00 h): Sanitización de la red de agua desmineralizada con vapor.

Duración del proceso:

Fecha inicio: 29/08/05

Fecha término: 13/10/05

Horarios de muestreo: lunes – miércoles – viernes: (08:30 – 09:45).

Martes y jueves: (14:30 – 16:15).

FARMINDUSTRIA S.A.**DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD****PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR**

MATERIA: OPERACION DEL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA DESMINERALIZADA DURANTE LA VALIDACION.	CODIGO: GC –VSA – 001
SECCION: GARANTIA DE LA CALIDAD	PAG: 5 de 6.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

IX.- RAZON DE CAMBIO

Fecha	Razón	Próxima revisión

X.- HISTORIA

Por nueva disposición del sistema de agua desmineralizada, que incluye la instalación de filtros nominales y absolutos de manera previa y posterior al estanque de almacenamiento de 2000 L. El procedimiento descrito, establece las actividades a realizar para el funcionamiento y puesta en marcha del nuevo sistema. Este documento quedará registrado en carpeta "Validación Agua Desmineralizada".

XI.- COPIAS AUTORIZADAS

Copia	Recibida por	Fecha de recepción
Original	Garantía de Calidad	
1	Gerente de Planta	
2	Gerente Control de Calidad	
3	Jefe de Mantenimiento	

XII.- IDENTIFICACION DE REGISTRO

Código	Título	Fecha de revisión

XIII.- FIRMAS AUTORIZADAS

Preparado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Egresado de Química y Farmacia Sr. Claudio Badilla M.	Gerente de Planta QF Alejandro González S.	Gerente de Garantía de Calidad QF Antonio Salas L.
Fecha:	Fecha:	Fecha:

FARMINDUSTRIA S.A.**DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD****PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR**

MATERIA: MUESTREO Y ANALISIS FISICOQUIMICO/MICROBIOLOGICO DE AGUA DESMINERALIZADA DURANTE LA VALIDACION.	CODIGO: GC – VSA – 002
SECCION: CONTROL DE CALIDAD	PAG: 1 de 12.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

- I-. OBJETIVO** : Entregar las pautas para un apropiado muestreo y análisis para el control de calidad del agua desmineralizada durante la validación.
- II-. ALCANCE** : Para el muestreo y análisis de agua desmineralizada durante la validación del sistema de obtención de agua desmineralizada. Este procedimiento complementa el uso del procedimiento CC – AQ – 011 y al CC – PMB – 03, en lo referente a agua desmineralizada.
- III- REFERENCIA** : USP XXIII / NF XVIII.
- Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación, segunda parte: Validación.
- IV-. DIRIGIDO A** : Analistas Químicos y Microbiológicos.
- V-. ENCARGADO** : Jefe de Control de Calidad.
- VI-. RESPONSABLE** : Gerente de Garantía de la Calidad.
- VII-. FRECUENCIA** : Cuando sea necesario hacer una validación o revalidación.
- VIII. INSTRUCCIONES** :

A-. Muestreo

- 1) Realizar el muestreo para los puntos establecidos en el “Plan de muestreo para Agua Desmineralizada en Validación” que se adjunta como anexo.
- 2) La duración del programa de monitoreo, la frecuencia para las pruebas fisicoquímicas y microbiológicas, así como también el horario para la toma de muestras se explica en el “Plan de muestreo para Agua Desmineralizada en Validación”.
- 3) Proceder al muestreo según las instrucciones de los procedimientos CC – AQ – 011 puntos del 1 al 8 y CC – PMB – 003 puntos 1 al 6, según corresponda.

FARMINDUSTRIA S.A.

DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD

PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR

MATERIA: MUESTREO Y ANALISIS FISICOQUIMICO/MICROBIOLOGICO DE AGUA DESMINERALIZADA DURANTE LA VALIDACION.	CODIGO: GC – VSA – 002
SECCION: CONTROL DE CALIDAD	PAG: 2 de 12.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

B-. Análisis

- 1) Para las pruebas fisicoquímicas el procedimiento de análisis será en base a lo que establece la USP XXIII/NF XVIII, mientras que para las pruebas microbiológicas, estas se deben realizar de acuerdo con lo que se establece en el procedimiento CC – PMB – 004.
- 2) Proceder a anotar todos los resultados obtenidos de las pruebas analíticas realizadas, en hojas de registro diario cuyo formato se adjunta como anexo. En estos registros se debe hacer referencia al analista y su cuaderno de análisis.

C-. Especificaciones Químicas y Microbiológicas

Agua desmineralizada (corresponde a agua purificada según USP - 23).

Químico (Según USP – 23):

pH:	5,0 – 7,0.
Conductividad:	No más de 2,5 μ S/cm (equivalente a un mínimo de 0,4 MegaOhms/cm de resistividad) (*).
Cloruros:	Ausencia de opalescencia.
Sulfatos:	Ausencia de turbidez.
Amonio:	Máximo 30 μ g.
Calcio:	Ausencia de turbidez.
Dióxido de carbono:	La solución permanece clara.
Sustancia oxidables:	Presencia de color rosado.
Metales pesados:	Ausencia
Sólidos totales:	No más de 1 mg de residuo permanente (< 0,001%).

(*) Se establece como límite mínimo de aceptación según lo especificado en el manual de operación del equipo desmineralizador AGUASIN^{MR}.

Microbiológico (Según experiencia anterior):

Recuento total (UFC/mL):	No más de 50 UFC/mL
Coliformes fecales:	Ausencia.
<i>Pseudomonas</i> :	Ausencia.

FARMINDUSTRIA S.A.**DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD****PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR**

MATERIA: MUESTREO Y ANALISIS FISICOQUIMICO/MICROBIOLOGICO DE AGUA DESMINERALIZADA DURANTE LA VALIDACION.	CODIGO: GC – VSA – 002
SECCION: CONTROL DE CALIDAD	PAG: 3 de 12.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

D-. Acciones Correctivas

- 1) Cuando alguna muestra no cumple con algunos de los parámetros analizados informar inmediatamente al Gerente de Control de Calidad y al Jefe de Mantención.
- 2) El departamento de mantención deberá tomar las medidas necesarias para corregir las anomalías, las que pueden incluir regeneración del equipo desmineralizador, mantención, etc., las que deberán quedar documentadas según el procedimiento y registro establecido para este evento.
- 3) Específicamente para el caso de las pruebas microbiológicas, si los resultados de estas presentan desviaciones o bien si estos se escapan en relación a la tendencia (alto bioburden) se procederá a sanitizar inmediatamente.
- 4) Una vez realizadas las acciones correctivas, tomar nuevas muestras para efectuar él o los análisis correspondientes.

E-. Calendario de Actividades

La nueva configuración del sistema incluye la incorporación de filtros nominales y absolutos previos y posteriores al estanque de almacenamiento de 2000 L en la sala del desmineralizador.

FARMINDUSTRIA S.A.**DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD****PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR**

MATERIA: MUESTREO Y ANALISIS FISICOQUIMICO/MICROBIOLOGICO DE AGUA DESMINERALIZADA DURANTE LA VALIDACION.	CODIGO: GC – VSA – 002
SECCION: CONTROL DE CALIDAD	PAG: 4 de 12.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

Las actividades al inicio del proceso de validación deberán realizarse de la siguiente forma:

- 1) El día lunes a las 08:00 hrs juntar 500 L de agua desmineralizada nueva para enjuague del sistema, que se realizará posterior a la sanitización con vapor.
- 2) Proceder a sanitizar la red con vapor, según procedimiento PROD – PO – 025 (Sanitización de la Red de Agua Desmineralizada con Vapor) (*).
- 3) Una vez realizada la sanitización proceder a enjuagar con los 500 L de agua almacenada y hacer recircular por 10 minutos.
- 4) Paralelamente a esta actividad proceder a esterilizar los filtros nominales y absolutos que serán instalados en el sistema. El proceso de esterilización de los filtros se realizará en el Área de Manufactura Estéril y se procederá según P.O.S AME – PL – 032 (Esterilización en Autoclave de Filtro y Carcaza Pall) y según P.O.S GC – SAG 002 (Esterilización filtros absolutos Sistema Agua Desmineralizada).
- 5) Una vez finalizado el enjuague del sistema, proceder a drenar los 500 L de agua desmineralizada.
- 6) Proceder a instalar los filtros esterilizados siguiendo la secuencia establecida para el diseño del sistema.
- 7) Poner en funcionamiento el equipo desmineralizador y solicitar pruebas fisicoquímicas (pH, resistividad y cloruros) a CC.
- 8) Una vez obtenida la aprobación por parte de Control de Calidad, proceder a operar el sistema como es habitual, de esta manera se inicia el proceso de validación prospectiva y los analistas procederán a realizar los muestreos para pruebas fisicoquímicas y microbiológicas en los puntos y a los horarios definidos según el “Plan de Muestreo para Agua Desmineralizada en Validación” por un período mínimo de 20 días hábiles consecutivos (**).

FARMINDUSTRIA S.A.

DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD

PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR

MATERIA: MUESTREO Y ANALISIS FISICOQUIMICO/MICROBIOLOGICO DE AGUA DESMINERALIZADA DURANTE LA VALIDACION.	CODIGO: GC – VSA – 002
SECCION: CONTROL DE CALIDAD	PAG: 5 de 12.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

Durante los días en que se llevará cabo la validación, el sistema y los equipos deben operarse como es habitual, tal como se especifica a continuación:

- 9) Los días viernes, al término de las actividades, se debe drenar el agua del estanque de acumulación de 2.000 L y de la red, a no ser que haya actividades en la producción el fin de semana (***).
- 10) Los días lunes a las 08:00 h juntar 500 L de agua desmineralizada para enjuague de la red.
- 11) Proceder a recircular los 500 L de agua desmineralizada durante 10 minutos.
- 12) Drenar los 500 L de agua.
- 13) Poner en funcionamiento el equipo desmineralizador.
- 14) Una vez realizadas todas estas actividades se ejecutarán las acciones propias del proceso de validación.
- 15) De lunes a viernes al final de las actividades del día se debe eliminar el agua del estanque y de la red. **No se hace recircular por las noches**, al inicio de actividades del día siguiente el equipo desmineralizador se pone en marcha normalmente.
- 16) Cuando se requiere de regeneración realizarla como es habitual (según P.O.S Mant – 017) y llevar los registros necesarios.

(*) Cabe destacar que la sanitización de la red con vapor se seguirá realizando de manera habitual como se ha establecido con una frecuencia quincenal.

(**) Considerar que el horario de muestreo está sujeto a cambios relacionados con la frecuencia de regeneración de las resinas de intercambio iónico del equipo desmineralizador (hora en que se agota el equipo).

(***) En caso de que hubiese actividades los fines de semana en la planta de producción y que requieran de agua desmineralizada, se deberá dar aviso al personal de mantención el día viernes antes de las 16:00 hrs para dejar con agua el estanque de la sala del desmineralizador. De no ser así, al término de las actividades del día, se procederá a drenar toda el agua del estanque y sistema, de esta manera no quedará agua estancada los fines de semana. Al comenzar la semana se procederá a juntar 500 L de agua nueva para enjuague, se recirculará por 10 minutos y finalmente se eliminará.

FARMINDUSTRIA S.A.**DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD****PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR**

MATERIA: MUESTREO Y ANALISIS FISICOQUIMICO/MICROBIOLOGICO DE AGUA DESMINERALIZADA DURANTE LA VALIDACION.	CODIGO: GC – VSA - 002
SECCION: CONTROL DE CALIDAD	PAG: 6 de 12.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

RAZON DE CAMBIO

Fecha	Razón	Próxima Revisión

HISTORIA

Por nueva configuración del sistema de obtención de agua desmineralizada. El procedimiento descrito, establece las actividades para la operación del sistema. El presente documento quedará registrado en la carpeta "Validación Agua Desmineralizada".

COPIAS AUTORIZADAS

Copia	Recibida por	Fecha de Recepción
Original	Garantía de Calidad	
1	Gerente de Planta	
2	Gerente Control de Calidad	
3	Jefe de Mantenimiento	

IDENTIFICACION DEL REGISTRO

Código	Título	Fecha de revisión

FIRMAS AUTORIZADAS

Preparado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Egresado de Química y Farmacia Sr. Claudio Badilla M.	Gerente de Planta QF Alejandro González S.	Gerente de Garantía de la Calidad QF Antonio Salas L.
Fecha:	Fecha:	Fecha:

FARMINDUSTRIA S.A.**DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD****PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR**

MATERIA: MUESTREO Y ANALISIS FISICOQUIMICO/MICROBIOLOGICO DE AGUA DESMINERALIZADA DURANTE LA VALIDACION.	CODIGO: GC – VSA – 002
SECCION: CONTROL DE CALIDAD	PAG: 7 de 12.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

ANEXOS**ANEXO 1 PLAN DE MUESTREO PARA AGUA DESMINERALIZADA EN VALIDACION**

Duración programa de monitoreo	
Fecha inicio	29/08/05
Fecha término	13/10/05
Horarios de muestreo	Lunes – miércoles – viernes: (08:30 – 09:45). Martes y jueves: (14:30 – 15:45).

I-. Plan de muestreo:

Punto de muestreo		Frecuencia	
		Pruebas microbiológicas	Pruebas fisicoquímicas
2.1	Salida equipo desmineralizador.	Diaria	Solo los días lunes.
2.2	Llave salida estanque.	Diaria	Solo los días lunes.
2.13	Empaque (llave UV).	Diaria	Diaria
2.14	Líquidos (salida UV)	Diaria	Diaria
2.16	Líquidos (salida poniente estanque).	Diaria	Diaria
2.15	Líquidos salida oriente estanque).	Diaria	Diaria
2.12	Crema (llave salida UV).	Diaria	Diaria
2.7	Inyectables (sala lavado).	Diaria	Diaria

FARMINDUSTRIA S.A.**DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD****PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR**

MATERIA: MUESTREO Y ANALISIS FISICOQUIMICO/MICROBIOLOGICO DE AGUA DESMINERALIZADA DURANTE LA VALIDACION.	CODIGO: GC – VSA – 002
SECCION: CONTROL DE CALIDAD	PAG: 8 de 12.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

Observaciones:

- ❑ Se establece que las muestras sean tomadas los días lunes, miércoles y viernes en la mañana, y los días martes – jueves en la tarde, todo esto con el objetivo de ver las variaciones en los parámetros de calidad dentro de una misma semana en relación a factores climáticos.
- ❑ La sala del destilador se considera como no crítico desde el punto de vista de las pruebas microbiológicas, ya que el agua purificada que aquí se recibe será utilizada en procesos estériles, por ejemplo: en la sala del destilador el agua purificada alimenta al equipo para la obtención de agua destilada la que será utilizada posteriormente para la elaboración de preparados estériles. Por otra parte el agua desmineralizada es utilizada en el lavado de ampollas (cuando se requiera de este procedimiento según producción) las cuales posteriormente serán esterilizadas por calor seco. Además que para este último caso las lavadoras de ampollas no constituyen un punto o una fuente continua de obtención de agua purificada, ya que solo se emplean cuando se fabrican preparados inyectables. Sin embargo el punto correspondiente a la sala de lavado de inyectables si se podría considerar como crítico para las pruebas microbiológicas y fisicoquímicas, ya que el agua obtenida se emplea para el lavado de material utilizado en el Área de Manufactura Estéril y además este punto, según establece el “Plan de Muestreo de Aguas de Farmindustria”, presenta una frecuencia de monitoreo mayor en relación a otros puntos (1 vez cada 15 días, en comparación con los otros puntos de la misma área que es de 1 vez cada 6 meses).
- ❑ Se considera la realización de pruebas fisicoquímicas y microbiológicas para el agua desmineralizada en la sección de empaque (llave salida UV), dado que esta es utilizada para el lavado de los frascos que contendrán el producto final a envasar.
- ❑ Las pruebas fisicoquímicas para la sala del equipo desmineralizador se realizarán solo una vez por semana, específicamente los días lunes, con el fin de evaluar la calidad fisicoquímica que es capaz de entregar el equipo desmineralizador, después de haber estado el fin de semana sin operar.

FARMINDUSTRIA S.A.

DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD

PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR

MATERIA: MUESTREO Y ANALISIS FISICOQUIMICO/MICROBIOLOGICO DE AGUA DESMINERALIZADA DURANTE LA VALIDACION.	CODIGO: GC – VSA – 002
SECCION: CONTROL DE CALIDAD	PAG: 9 de 12.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

ANEXO 2 Formato para los registros de muestreo y análisis de agua desmineralizada en validación

Registro de Muestreo y Análisis de Agua Desmineralizada en Validación
Análisis Físicoquímico.

Registro diario
Nº reg. Según P.O.S
Fecha
Hora
Analista
Referencia cuaderno de análisis

Procedimiento de análisis
USP XXIII / NF - XVIII

Análisis Físicoquímicos		Resistividad MegaOhms/cm.	pH	Cloruros	Amonio	Sulfatos	Dióxido de carbono	Sustancias oxidables	Calcio	Metales pesados	Sólidos totales	Disposición (cumple/no cumple)
Punto	Muestra											
	Criterios de aceptación	≥0,4MegaΩ/cm	5,0 – 7,0.	Ausencia	<30 μ	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	≤ 0,001%	

Observaciones

FARMINDUSTRIA S.A.**DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD****PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR**

MATERIA: MUESTREO Y ANALISIS FISICOQUIMICO/MICROBIOLOGICO DE AGUA DESMINERALIZADA DURANTE LA VALIDACION.	CODIGO: GC – VSA – 002
SECCION: CONTROL DE CALIDAD	PAG: 10 de 12.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

Acciones correctivas

--

Se deben registrar los eventos diarios informados por el personal de mantención en relación a la operación del sistema de agua desmineralizada. Por ejemplo si el horario de muestreo ha tenido que ser desplazado por sanitización, está situación deberá registrarse indicando fecha, hora de muestreo y tipo de sanitización. En caso de regeneración, también deberá indicarse fecha, hora y liberación de Control de Calidad por análisis fisicoquímico, para poder comenzar a muestrear los demás parámetros.

Este registro es complementario a las tomas de muestra y deberán ser llevados en conjunto con los registros del departamento que opera el sistema de obtención de agua desmineralizada.

Fecha	Hora	Observaciones
		Informado por:

Realizado por	Revisado por	Aprobado por

FARMINDUSTRIA S.A.

DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD

PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR

MATERIA: MUESTREO Y ANALISIS FISICOQUIMICO/MICROBIOLOGICO DE AGUA DESMINERALIZADA DURANTE LA VALIDACION.	CODIGO: GC – VSA – 002
SECCION: CONTROL DE CALIDAD	PAG: 11 de 12.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

**Registro de Muestreo y Análisis de Agua Desmineralizada en Validación
Análisis Microbiológico.**

Registro diario
Nº reg. Según P.O.S
Fecha
Hora
Analista
Referencia Cuaderno de análisis

Procedimiento de análisis
P.O.S CC – PMB – 004 (Siembra de agua para control microbiológico).

Análisis Microbiológicos		Recuento total de aerobios(UFC/mL)	Coliformes	Pseudomonas	Disposición (cumple/no cumple)
Punto	Muestra				
	Criterios de aceptación	50 UFC/mL	Ausencia	Ausencia	

Observaciones

Acciones correctivas

Controles negativos medios de cultivo

Prueba	Medios de cultivo	Nº de serie
Recuento Total Aerobios.	Agar Plate Count.	
Pseudomonas.	Agar Cetrimide.	
Coliformes.	Agar M – Endo – Les.	

FARMINDUSTRIA S.A.**DEPTO. GARANTIA DE LA CALIDAD****PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR**

MATERIA: MUESTREO Y ANALISIS FISICOQUIMICO/MICROBIOLOGICO DE AGUA DESMINERALIZADA DURANTE LA VALIDACION.	CODIGO: GC – VSA – 002
SECCION: CONTROL DE CALIDAD	PAG: 11 de 12.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

Se deben registrar los eventos diarios informados por el personal de mantención en relación a la operación del sistema de agua desmineralizada. Por ejemplo si el horario de muestreo ha tenido que ser desplazado por sanitización, esta situación deberá registrarse indicando fecha, hora de muestreo y tipo de sanitización. En caso de regeneración, también deberá indicarse fecha, hora y liberación de Control de Calidad por análisis fisicoquímico, para poder comenzar a muestrear los demás parámetros.

Este registro es complementario a las tomas de muestra y deberán ser llevados en conjunto con los registros del departamento que opera el sistema de obtención de agua desmineralizada.

Fecha	Hora	Observaciones
		Informado por:

Realizado por	Revisado por	Aprobado por

FARMINDUSTRIA S.A.

GCIA. PRODUCCION

PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR

MATERIA: OPERACION DEL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA DESMINERALIZADA.	CODIGO: Mant – 015
SECCION: MANTENCION.	PAG: 1 de 3.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 1

- I-. OBJETIVO** : Entregar las pautas para la adecuada operación del sistema de obtención de agua desmineralizada.
- II-. ALCANCE** : Se debe aplicar en sala de aguas N° 1 y llevar a cabo durante todos los días hábiles para los procesos de la planta de producción.
- III- REFERENCIA** : Protocolo de validación prospectiva sistema de obtención de agua desmineralizada.
Complementa al P.O.S Mant – 092 (Puesta en Marcha Diaria Sistema de Agua purificada).
- IV-. DIRIGIDO A** : Personal de Mantención.
- V-. ENCARGADO** : Jefe de Mantención.
- VI-. RESPONSABLE** : Gerente de Planta.
- VII. FRECUENCIA** : Durante todos los días hábiles para los procesos en la planta de producción.
- VIII. INSTRUCCIONES** :
- 1) Los días viernes, al término de las actividades, se debe drenar el agua del estanque de acumulación de 2.000 L y de la red, a no ser que haya actividades en la producción el fin de semana (*).
 - 2) Los días lunes a las 08:00 hrs juntar 500 L de agua desmineralizada para enjuague de la red.
 - 3) Proceder a recircular los 500 L de agua desmineralizada durante 10 minutos.
 - 4) Drenar los 500 L de agua.
 - 5) Poner en funcionamiento el equipo desmineralizador.
 - 6) De lunes a viernes al final de las actividades del día se debe eliminar el agua del estanque y de la red. **No se hace recircular por las noches**, al inicio de actividades del día siguiente el equipo desmineralizador se pone en marcha normalmente.

FARMINDUSTRIA S.A.**GCIA. PRODUCCION****PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR**

MATERIA: OPERACION DEL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA DESMINERALIZADA.	CODIGO: Mant – 015
SECCION: MANTENCION.	PAG: 2 de 3.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 1

- 7) Cuando se requiere de regeneración y de sanitización realizarla como es habitual según P.O.S Mant – 017 y PROD – PO – 025 respectivamente y llevar los registros necesarios.

(*) En caso de que hubiese actividades los fines de semana en la planta de producción y que requieran de agua desmineralizada, se deberá dar aviso al personal de mantención el día viernes antes de las 16:00 hrs para dejar con agua el estanque de la sala del desmineralizador. De no ser así, al término de las actividades del día, se procederá a drenar toda el agua del estanque y sistema, de esta manera no quedará agua estancada los fines de semana. Al comenzar la semana se procederá a juntar 500 L de agua nueva para enjuague, se recirculará por 10 minutos y finalmente se eliminará.

RAZON DE CAMBIO

Fecha	Razón	Próxima revisión
Julio de 2005	Validación sistema de obtención de agua desionizada.	Julio 2008

HISTORIA

Por nueva disposición del sistema de agua desmineralizada, que incluye la instalación de filtros nominales y absolutos de manera previa y posterior al estanque de almacenamiento de 2000 L. El procedimiento descrito, establece las actividades a realizar para el funcionamiento y puesta en marcha del nuevo sistema. El presente documento quedará registrado en carpeta "Validación Agua Desmineralizada".

COPIAS AUTORIZADAS

Copia	Recibida por	Fecha de recepción
Original	Garantía de Calidad	
1	Gerente de Planta	
2	Gerente Control de Calidad	
3	Jefe de Mantención	

FARMINDUSTRIA S.A.**GCIA. PRODUCCION****PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR**

MATERIA: OPERACION DEL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA DESMINERALIZADA.	CODIGO: Mant – 015
SECCION: MANTENCION.	PAG: 3 de 3.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 1

IDENTIFICACION DEL REGISTRO

Código	Título	Fecha de revisión

FIRMAS AUTORIZADAS

Preparado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Egresado de Química y Farmacia Sr. Claudio Badilla M.	Gerente de Planta QF Alejandro González S.	Gerente de Garantía de la Calidad QF Antonio Salas L.
Fecha:	Fecha:	Fecha:

FARMINDUSTRIA S.A.**GCIA. PRODUCCION****PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR**

MATERIA: CALIBRACION RESISTIVIMETRO MYRON™ L – 750 EQUIPO DESMINERALIZADOR.	CODIGO: Mant – 013
SECCION: Mantención.	PAG: 1 de 3.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

- I-. OBJETIVO** : Entregar los pasos a seguir para la calibración del medidor de resistividad acoplado al equipo desmineralizador y así poder obtener una lectura confiable de la resistividad del agua que está entregando el equipo.
- II-. ALCANCE** : Se debe realizar para evitar que el equipo desmineralizador entregue agua purificada que no cumpla con las especificaciones.
- III- REFERENCIA** : Manual del equipo, guía inspección ISP.
- IV-. DIRIGIDO A** : Personal de Mantención.
- V-. ENCARGADO** : Jefe de Mantención.
- VI-. RESPONSABLE** : Gerente de Planta.
- VII. FRECUENCIA** : Cada seis meses.

VIII -. INSTRUCCIONES

- 1) Ajustar a cero con estándar de referencia (solución de conductividad conocida 84 $\mu\text{s/cm}$ proporcionada por Control de Calidad): Para esto primero se debe desconectar el resistivímetro del equipo desmineralizador y luego introducir el electrodo del resistivímetro en aproximadamente 60 mL de la solución.
- 2) Dejar estabilizar.
- 3) Verificar lectura en el resistivímetro.

FARMINDUSTRIA S.A.**GCIA. PRODUCCION****PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTANDAR**

MATERIA: CALIBRACION RESISTIVIMETRO MYRON™ L – 750 EQUIPO DESMINERALIZADOR.	CODIGO: Mant – 013
SECCION: Mantención.	PAG: 2 de 3.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

- 4) Realizar el ajuste.
- 5) Sacar el electrodo de la solución de referencia y enjuagarlo con agua desmineralizada.
- 6) Conectar el resistivímetro al equipo desmineralizador.
- 7) Verificar lectura en el resistivímetro.
- 8) Hacer funcionar el equipo desmineralizador hasta que la lectura se estabilice en un valor de resistividad mínima de 0,4 MΩ/cm (verificar el encendido de la luz verde).
- 9) Una vez que el equipo está entregando agua desmineralizada con una resistividad mínima de 0,4 MΩ/cm, proceder a tomar muestra desde la llave 21 para así determinar resistividad según equipo de Control de Calidad (pHmetro modelo 25 Denver Accumet -20) y así poder comparar y confirmar que el equipo desmineralizador se encuentra entregando agua purificada con la resistividad apropiada.

Observación: El equipo de Control de Calidad (pHmetro modelo 25 Denver Accumet 20) es calibrado previo a cada medición con la misma solución de referencia (84 μs / cm) que se emplea para calibrar el resistivímetro del equipo desmineralizador.

FARMINDUSTRIA S.A.**GCIA. PRODUCCION****PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR**

MATERIA: CALIBRACION RESISTIVIMETRO MYRON™ L – 750 EQUIPO DESMINERALIZADOR.	CODIGO: Mant – 013
SECCION: Mantención.	PAG: 3 de 3.
FECHA DE EMISION: Julio de 2005	Número Edición: 2

RAZON DE CAMBIO

Fecha	Razón	Próxima revisión
Julio 2005	Validación sistema de agua desionizada.	Julio 2008

HISTORIA

Por nueva disposición del sistema de agua desmineralizada, que incluye la instalación de filtros nominales y absolutos de manera previa y posterior al estanque de almacenamiento de 2000 L. El procedimiento descrito, establece las actividades a realizar para el funcionamiento y puesta en marcha del nuevo sistema. El presente documento quedará registrado en carpeta "Validación Agua Desmineralizada".

COPIAS AUTORIZADAS

Copia	Recibida por	Fecha de recepción
Original	Garantía de Calidad	
1	Gerente de Planta	
2	Gerente Control de Calidad	
3	Jefe de Mantención	

IDENTIFICACION DE REGISTRO

Código	Título	Fecha de revisión

FIRMAS AUTORIZADAS

Preparado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Egresado de Química y Farmacia Sr. Claudio Badilla M.	Gerente de Planta QF Alejandro González S.	Gerente de Garantía de la Calidad QF Antonio Salas L.
Fecha:	Fecha:	Fecha:

ANEXO 12. Certificado de calibración de resistímetro modelo MYRON™ L – 750.

FARMINDUSTRIA S.A.
DEPARTAMENTO DE MANTENCION

CERTIFICADO Y REPORTE DE CALIBRACION

EQUIPO: Resistímetro

MARCA: MYRON™ LC COMPANY

MODELO: MYRON™ L 750

SERIE: _____

EQUIPO DE COMPARACION USADO

MARCA: FISCHER

PRECISION: +/- 0,5% de la escala

MODELO: DENVER ACCUMET 20

RANGO: 33 – 100 * 10⁶ Ω/cm

CERTIFICACION: Certificado de calibración externa CESMEC N° 60403 (Octubre 2004). Fecha próxima calibración Octubre 2005.

- _____ Test de Conexiones eléctricas.
 _____ Verificación de Estabilidad con Temperatura.
 _____ Verificación de Presión.
 _____ Limpieza de Contactos Eléctricos.
 _____ Lubricación de Partes Mecánicas.
 _____ Ajuste de Control de Temperatura.
☒ Otros

Procedimiento: Ajuste a cero con estándar de referencia (solución de conductividad conocida de 84 µs/cm HI7033 perteneciente a Control de Calidad). Primero se procede a desconectar el resistímetro del equipo desmineralizador, luego se introduce el electrodo del resistímetro en la solución, se deja estabilizar y se verifica la lectura (de 0,15 MΩ/cm se ajustó a 0,12 MΩ/cm), se procede a retirar el electrodo de la solución y se enjuaga con agua desmineralizada, posteriormente se conecta al equipo desmineralizador y se verifica la lectura. Finalmente se hace operar al equipo desmineralizador, y se verifica la lectura hasta que se estabilice en 0,4 MΩ/cm, luego se procede a tomar muestra desde la llave N °21 para comparación con equipo de referencia de Control de Calidad.

OBSERVACIONES:

Resistividad del agua desmineralizada entregada según resistímetro: 0,420 (+/- 0,03) MΩ/cm.

Resistividad según equipo de referencia (Control de Calidad): 0,960 MΩ/cm.

Conclusión: Lectura de resistividad para el agua desmineralizada por sobre el mínimo permitido.

Cabe destacar que el equipo Fischer Modelo 25 Denver Accumet 20, se calibra previo a cada medición de resistividad con la misma solución de conductividad conocida que se empleó para calibrar el resistímetro acoplado al equipo desmineralizador.

No es posible ajustar mayormente dado que el equipo de Control de Calidad es digital, mientras que el resistímetro del equipo desmineralizador es análogo.

EQUIPO APROBADO

SI

NO

CALIBRADO POR: _____

FECHA CALIBRACION: 29/07/05

CHEQUEADO POR: _____

PROX. CALIBRACION: _____

ANEXO 13. Alternativas propuestas para evitar la contaminación del sistema de tuberías de agua desionizada por efecto del vapor de agua empleado para sanitizar.

- Disminuir la frecuencia de sanitización con vapor, ya que actualmente se realiza cada dos semanas y se propone realizarla 1 vez al mes. Para esto se debería considerar los resultados obtenidos en las pruebas microbiológicas.
- Que el punto de ingreso del vapor para la sanitización del sistema, sea uno menos crítico que el de líquidos, ya que en esta sección se utiliza un mayor volumen de agua desmineralizada en la elaboración de productos.
- Posterior a la sanitización de la red con vapor, proceder al enjuague de la red por un largo período de tiempo, y luego proceder a drenar por unos 10 minutos agua desmineralizada antes de proceder a tomar la muestra.
- Se propone la compra de un **equipo generador de vapor limpio** para el proceso de sanitización de la red y del estanque, de esta manera en Farminindustria S.A. se seguirá utilizando este método físico de sanitización que ha demostrado ser efectivo contra la proliferación microbiana, y además se proporcionará un vapor limpio y que no provenga de las calderas.

ANEXO 14. Actividades realizadas sobre el sistema durante la primera etapa del proceso de validación.

Fecha	Actividades
29/08/05	Regeneración 09:20 – 13:25.
30/08/05	
31/08/05	Regeneración 08:15 – 12:35.
01/09/05	Regeneración 13:50 – 08:30 (02/09).
02/09/05	
05/09/05	Sanitización con vapor de estanque y red.
06/09/05	Regeneración 09:20 – 13:40.
07/09/05	
08/09/05	Regeneración 08:15 – 12:50.
09/09/05	
12/09/05	Regeneración 11:50 – 16:30.
13/09/05	Regeneración 13:00 – 08:30.
14/09/05	
15/09/05	
16/09/05	
20/09/05	Regeneración 09:00 – 14:05. Regeneración columna tampón. Sanitización con vapor estanque y red.
21/09/05	
22/09/05	Regeneración 08:35 – 13:00.
23/09/05	
24/09/05	Regeneración 10:40 – 15:45. Retrolavado filtro profundidad.
26/09/05	Sanitización con cloramina red y estanque.
27/09/05	Regeneración 08:50 – 13:20.
28/09/05	
29/09/05	
30/09/05	Regeneración 13:35 – 08:45 (01/10).
03/10/05	Regeneración 15:50 – 20:15. Sanitización con cloramina red y estanque.
04/10/05	
05/10/05	Regeneración 08:20 – 12:35.
06/10/05	Regeneración 16:25 – 08:40 (07/10). Cambio 1 filtro columna resina catiónica. Se cambia resina columna rectificadora.
07/10/05	
11/10/05	Regeneración 08:15 – 12:55. Esterilización filtros 8 – 9 – 11 – 12. Sanitización con cloramina de red y estanque.
12/10/05	Regeneración 11:25 – 15:36.

TABLA 31: ACTIVIDADES REALIZADAS SOBRE EL SISTEMA DURANTE LA PRIMERA ETAPA DEL PROCESO DE VALIDACION.

ANEXO 15. Notas explicativas relacionadas con el muestreo durante el proceso de validación.

- El día 02/09/05 no fue posible efectuar el muestreo para los puntos correspondientes al reactor de líquidos (2.15 y 2.16) debido a que éste se encontraba siendo utilizado en la fabricación de productos.
- El día 12/09/05 no se muestrea para los puntos 2.12 (llave salida estanque de almacenamiento de 2000 L) y 2.7 (llave lavadero inyectables) debido a que por problemas técnicos, el suministro de agua a la planta de producción y empaque fue iniciado tardíamente.
- El día 22/09/05 no se realiza muestreo para los puntos del reactor de la sección de líquidos (2.15 y 2.16), debido a mantención de las llaves de salida.
- El día viernes 30/09/05 no fue posible realizar el muestreo para la validación a causa del tiempo que tomó la regeneración de las resinas de intercambio iónico.
- El día 11/10/05 no se realizó el muestreo por regeneración demasiado tardía de las resinas del equipo.
- El día 13/10/05 no se realiza muestreo para las llaves de salida del reactor de líquidos (puntos 2.15 y 2.16) debido a que estaban siendo utilizadas en producción.

ANEXO 16. Actividades desarrolladas sobre el sistema durante la realización de la segunda etapa del proceso de validación (09/11/05 – 02/12/05).

Fecha	Actividades
08/11/05. (12:50 – 17:00 hrs.).	Regeneración resinas. Sanitización con vapor de red y cañerías (por inicio de validación).
09/11/05.	Cambios de filtros 6 y 7. Esterilización filtro N° 9.
10/11/05. (12:45 – 16:40).	Regeneración resinas.
12/11/05. (12:55 – 09:10).	Regeneración resinas.
15/11/05.	Chequeo de filtros (peso).
16/11/05. (11:40 – 16:05).	Regeneración resinas. Sanitización con vapor de red y cañerías.
18/11/05. (11:30 – 16:20).	Regeneración resinas.
21/11/05. (14:5 – 08:30).	Regeneración resinas.
23/11/05. (09:25 – 14:10).	Regeneración resinas.
24/11/05. (13:55 – 08:55).	Regeneración resinas. Esterilización filtros.
26/11/05. (13:05 – 09:10).	Regeneración resinas.
28/11/05. (18:55 – 08:20).	Regeneración resinas.
30/11/05. (08:10 – 12:00).	Regeneración resinas.
01/12/05.	Sanitización con vapor estanco y cañerías.
02/12/05. (14:00 – 18:05).	Regeneración resinas.

NOTA: El día 24/10/05 se realizó la esterilización de los filtros 8 – 9 – 11 – 12 en la línea del sistema.

TABLA 32: ACTIVIDADES DESARROLLADAS SOBRE EL SISTEMA DURANTE LA REALIZACIÓN DE LA SEGUNDA ETAPA DEL PROCESO DE VALIDACIÓN (09/11/05 – 02/12/05).

ANEXO 17. Resultados de las pruebas cuantitativas fisicoquímicas (pH y porcentaje de sólidos totales) obtenidos durante la segunda etapa de la validación.

Criterio de aceptación: 5 -7. (USP XXIII/NF – XVIII).

Fecha	Muestra Nº	Puntos de Muestreo								Disposición (cumple/no cumple)
		F.abs	2.2	2.12	2.13	2.14	2.15	2.16	2.7	
09/11/05	1	5,98	5,95	5,98	5,91	5,91	5,95	5,83	5,95	Cumple
11/11/05	2	5,61	5,54	5,61	5,69	5,71	–	–	5,65	Cumple
14/11/05	3	5,81	5,80	5,73	5,75	5,72	5,80	5,83	5,80	Cumple
15/11/05	4	5,77	5,77	5,80	5,79	5,78	5,76	5,79	5,80	Cumple
16/11/05	5	5,80	5,78	5,76	5,78	5,78	5,76	5,76	5,78	Cumple
17/11/05	6	5,70	5,72	5,24	5,48	5,69	–	–	5,74	Cumple
18/11/05	7	5,78	5,79	5,81	5,77	5,85	–	–	5,82	Cumple
21/11/05	8	–	–	5,81	5,83	5,75	5,72	5,87	5,86	Cumple
22/11/05	9	5,82	5,86	5,84	5,70	5,77	–	–	5,77	Cumple
23/11/05	10	5,98	5,72	5,93	5,91	5,95	5,89	5,91	5,76	Cumple
24/11/05	11	5,81	5,67	5,71	5,66	5,69	5,85	5,71	5,84	Cumple
25/11/05	12	5,71	5,69	5,77	5,81	5,79	5,70	5,81	5,78	Cumple
28/11/05	13	5,85	5,76	5,75	5,62	5,82	5,60	5,97	5,93	Cumple
29/11/05	14	5,64	5,88	5,78	5,89	5,86	5,88	5,86	5,69	Cumple
30/11/05	15	5,53	5,58	5,58	5,74	5,96	5,81	5,68	5,58	Cumple
01/12/05	16	5,38	5,34	5,62	5,64	5,76	5,53	5,37	5,76	Cumple
02/12/05	17	5,65	5,65	5,62	5,72	5,87	5,79	5,64	5,52	Cumple

TABLA 33: VALORES DE pH OBTENIDOS DURANTE LA SEGUNDA ETAPA DEL PROCESO DE VALIDACION.

Criterios de aceptación: No más de 0,001% (USP XXIII/NF – XVIII).

Fecha	Muestra Nº	Puntos de Muestreo								Disposición (cumple/no cumple)
		F.abs	2.2	2.12	2.13	2.14	2.15	2.16	2.7	
09/11/05	1	0,0009	0,0008	0,0005	0,0006	0,001	0,0005	0,0009	0,0008	Cumple
11/11/05	2	0,0006	0,0006	0,0005	0,0005	0,0009	–	–	0,0008	Cumple
14/11/05	3	0,0006	0,0008	0,0003	0,0005	0,0009	0,001	0,001	0,001	Cumple
15/11/05	4	0,0005	0,001	0,001	0,0005	0,0006	0,001	0,0008	0,0009	Cumple
16/11/05	5	–	–	0,0008	0,0006	0,001	0,001	0,0006	0,001	Cumple
17/11/05	6	0,0009	0,0005	0,0006	0,001	0,0008	–	–	0,0009	Cumple
18/11/05	7	0,0007	0,0001	0,0006	0,0009	0,0006	–	–	0,0009	Cumple
21/11/05	8	–	–	0,0008	0,001	0,001	0,0009	0,0001	0,0009	Cumple
22/11/05	9	0,0005	0,0009	0,0006	0,0009	0,0007	–	–	0,0007	Cumple
23/11/05	10	0,0007	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,0007	0,0008	Cumple
24/11/05	11	0,0008	0,001	0,0008	0,0006	0,0009	0,001	0,0009	0,0009	Cumple
25/11/05	12	0,001	0,0005	0,0009	0,0008	0,0005	0,0009	0,0005	0,0005	Cumple
28/11/05	13	0,001	0,001	0,0007	0,0008	0,001	0,0008	0,001	0,0007	Cumple
29/11/05	14	0,001	0,0006	0,0009	0,0006	0,0009	0,0009	0,0006	0,0007	Cumple
30/11/05	15	0,0009	0,001	0,0009	0,0005	0,0008	0,0007	0,0007	0,0008	Cumple
01/12/05	16	0,001	0,0006	0,0008	0,0005	0,0007	0,0008	0,0004	0,0008	Cumple
02/12/05	17	0,0008	0,0008	0,0005	0,0008	0,0005	0,0007	0,0003	0,0008	Cumple

TABLA 34: VALORES DE SOLIDOS TOTALES OBTENIDOS DURANTE LA SEGUNDA ETAPA DEL PROCESO DE VALIDACION.

ANEXO 18. Observaciones para la segunda etapa del proceso de validación del sistema de obtención de agua desmineralizada.

Para las pruebas fisicoquímicas cuantitativas y cualitativas, se utilizó el agua muestreada a la salida del filtro absoluto de 0,2 μm , ubicado entre el equipo desmineralizador y el estanque de almacenamiento, esto debido a que este punto corresponde a la única salida que tiene el sistema posterior a la columna mixta. Ya que esta etapa tiene también como finalidad demostrar la eficacia de la columna mixta para obtener agua desmineralizada con una elevada resistividad para ser utilizada como materia prima en la elaboración de productos.

Además para esta segunda etapa de la validación solo se muestreo el punto 2.1 correspondiente a la salida directa del equipo desmineralizador para la realización de las pruebas microbiológicas y comparar así los resultados obtenidos con los que se obtienen de las muestras a la salida del filtro absoluto y de esta forma, demostrar la efectividad del filtro absoluto en remover bacterias.

10/11/05 : Se agotan las resinas del equipo desmineralizador y no hay disponibilidad de reactivos regenerantes por lo que no hay disponibilidad de agua desmineralizada para la planta.

11/11/05 : Los puntos 2.15 y 2.16 correspondientes al reactor para la fabricación de jarabes en la sección de líquidos, se encuentran ocupados en la elaboración de productos.

14/11/05 : El punto 2.1 correspondiente a la llave N° 21 salida directa del equipo desmineralizador, no se alcanzó a muestrear debido a que sus resinas se agotaron y comienzan las actividades de regeneración.

17/11/05 : Los puntos 2.15 y 2.16 correspondientes al reactor para la fabricación de jarabes en la sección de líquidos, se encuentran ocupados en la elaboración de productos.

21/11/05 : Los puntos correspondientes a la sala de aguas 2.1 (salida equipo), 2.2 (estanque) y salida del filtro absoluto; no alcanzaron a ser muestreados debido a que las resinas del equipo se agotaron y comenzaron las actividades de regeneración de estas.

22/11/05 : Los puntos 2.15 y 2.16 correspondientes al reactor para la fabricación de jarabes en la sección de líquidos, se encuentran ocupados en la elaboración de productos.

ANEXO 19. Resultados de los análisis fisicoquímicos realizados al agua desionizada hervida para uso en productos, durante la primera etapa de la validación.

Fecha	Resultados		
	pH	Resistividad (MΩ/cm)a 20° C	Cloruros
29/08/05	5,22	0,570	Ausentes
30/08/05	5,35	0,510	Ausentes
28/09/05	5,66	0,430	Ausentes
30/09/05	5,61	0,560	Ausentes
04/10/05	5,60	0,450	Ausentes
12/10/05	5,48	0,420	Ausentes
12/10/05	5,22	0,428	Ausentes
13/10/05	5,43	0,680	Ausentes
13/10/05	5,43	0,588	Ausentes

NOTA:

- Las muestras son tomadas desde la sección de líquidos, específicamente desde el punto 4.2 que corresponde al reactor Kettle.
- Los análisis que se realizan al agua purificada hervida para autorizar su uso en producción son: pH, cloruros y resistividad.
- Los análisis de cloruros y pH se realizan según USP XXIII pág. 1637. Los análisis de resistividad se efectúan según los establecido en el P.O.S – CC – IU – 037 (Indicaciones de uso del conductivímetro), además teniendo en cuenta el criterio de aceptación para la resistividad del agua desionizada ($\geq 0,4 \text{ M}\Omega/\text{cm}$) establecido por el fabricante del equipo desmineralizador AGUASIN^{MR}.

TABLA 35: RESULTADOS DE LOS ANALISIS FISICOQUIMICOS REALIZADOS AL AGUA DESIONIZADA HERVIDA PARA USO EN PRODUCTOS, DURANTE LA PRIMERA ETAPA DE LA VALIDACION.

ANEXO 20. Resultados de los análisis fisicoquímicos realizados al agua desionizada hervida para uso en productos durante la segunda etapa de la validación.

Fecha	Resultados		
	pH	Resistividad (MΩ/cm)a 20° C	Cloruros
10/11/05	5,77	1,04	Ausentes
14/11/05	5,70	1,00	Ausentes
15/11/05	5,78	1,06	Ausentes
17/11/05	5,84	0,596	Ausentes
18/11/05	5,66	0,801	Ausentes
21/11/05	5,58	0,580	Ausentes
23/11/05	5,69	1,03	Ausentes
24/11/05	6,31	1,52	Ausentes
28/11/05	5,73	0,990	Ausentes
29/11/05	5,43	0,943	Ausentes
01/12/05	5,77	1,08	Ausentes
02/12/05	5,69	0,790	Ausentes

NOTA:

- Las muestras son tomadas desde la sección de líquidos, específicamente desde el punto 4.2 que corresponde al reactor Kettle.
- Los análisis que se realizan al agua purificada hervida para autorizar su uso en producción son: pH, cloruros y resistividad.
- Los análisis de cloruros y pH se realizan según USP XXIII pág. 1637. Los análisis de resistividad se efectúan según lo establecido en el P.O.S – CC – IU – 037 (Indicaciones de uso del conductímetro), además teniendo en cuenta el criterio de aceptación para la resistividad del agua desionizada ($\geq 0,4 \text{ M}\Omega/\text{cm}$) establecido por el fabricante del equipo desmineralizador AGUASIN^{MR}.

OBSERVACIÓN:

Los resultados obtenidos permiten demostrar la efectividad de la columna de lecho mixto instalada a la salida del equipo desmineralizador para obtener agua purificada con una adecuada resistividad para ser utilizada como materia prima en la elaboración de preparados líquidos no estériles. Además al correlacionar estos resultados con los que se obtuvieron esos mismos días en los puntos de la sección de líquidos durante la validación, es posible verificar el descenso en la resistividad que se produce al hervir el agua purificada.

TABLA 36: RESULTADOS DE LOS ANALISIS FISICOQUIMICOS REALIZADOS AL AGUA DESIONIZADA HERVIDA PARA USO EN PRODUCTOS, DURANTE LA SEGUNDA ETAPA DE LA VALIDACION.

ANEXO 21. Antecedentes de calidad fisicoquímica del agua desionizada en Farminindustria S.A. año 2003.

Fecha	Resistividad (MΩ/cm) a 20° C	pH	Cloruros
Enero			
02/01/03	0,581	5,26	Ausente
13/01/03	1,08	5,40	Ausente
28/01/03	0,763	5,29	Ausente
Febrero			
03/02/03	0,670	5,35	Ausente
12/02/03	1,09	5,26	Ausente
Marzo			
07/03/03	0,690	5,40	Ausente
15/03/03	0,560	5,57	Ausente
27/03/03	0,920	5,40	Ausente
Abril			
02/04/03	0,665	5,30	Ausente
07/04/03	0,560	5,31	Ausente
24/04/03	1,28	5,55	Ausente
Mayo			
11/05/03	0,940	5,68	Ausente
15/05/03	1,11	5,40	Ausente
19/05/03	0,733	5,88	Ausente
Junio			
12/06/03	1,28	5,37	Ausente
18/06/03	1,46	5,42	Ausente
25/06/03	1,47	5,40	Ausente
Julio			
12/07/03	1,95	5,64	Ausente
23/07/03	1,92	5,24	Ausente
30/07/03	0,773	5,69	Ausente
Agosto			
12/08/03	1,67	5,29	Ausente
21/08/03	0,780	5,13	Ausente
28/08/03	0,875	5,25	Ausente
Septiembre			
03/09/03	0,509	5,30	Ausente
13/09/03	1,30	5,66	Ausente
22/09/03	0,650	5,40	Ausente
Octubre			
01/10/03	0,557	5,40	Ausente
16/10/03	0,780	5,42	Ausente
27/10/03	1,29	5,31	Ausente
Noviembre			
03/11/03	0,884	5,33	Ausente
12/11/03	0,500	5,30	Ausente
27/11/03	0,647	5,38	Ausente

Diciembre			
2/12/03	0,854	5,15	Ausente
18/12/03	0,989	5,54	Ausente
29/12/03	0,680	5,60	Ausente

Nota:

- Las muestras corresponden a aquellas que son tomadas desde la salida directa del equipo desmineralizador (punto 2.1) y que son enviadas al Departamento de Control de Calidad para su análisis y de esta manera decidir la autorización para la puesta en servicio del equipo desmineralizador posterior a una regeneración de las resinas de intercambio iónico, y así se pueda utilizar el agua purificada en la planta de producción y empaque.
- Los análisis que se realizan al agua purificada para autorizar su uso en producción son: pH, cloruros y resistividad.
- Los análisis de cloruros y pH se realizan según USP XXIII pág. 1637. Los análisis de resistividad se efectúan según lo establecido en el P.O.S – CC – IU – 037 (Indicaciones de uso del conductivímetro), además teniendo en cuenta el criterio de aceptación para la resistividad del agua desionizada ($\geq 0,4 \text{ M}\Omega/\text{cm}$) establecido por el fabricante del equipo desmineralizador AGUASIN^{MR}.
- Durante ese año de acuerdo a lo establecido en los registros, se realizaba de manera alternada un esquema de sanitización físico y un esquema de sanitización químico.
- Toda esta información se encuentra archivada en la carpeta “Tratamientos Sistema de Agua Desionizada” localizada en la sala de aguas N° 1 (Sala del Equipo Desmineralizador).

TABLA 37: ANTECEDENTES DE CALIDAD FISICOQUIMICA DEL AGUA DESIONIZADA AÑO 2003.

ANEXO 22. Antecedentes de calidad fisicoquímica del agua desionizada en Farminindustria S.A. año 2004.

Fecha	Resistividad (MΩ/cm) a 20° C	pH	Cloruros
Enero			
08/01/04	0,736	5,46	Ausente
14/01/04	0,725	5,24	Ausente
22/01/04	0,769	5,45	Ausente
Febrero			
04/02/04	0,929	5,29	Ausente
16/02/04	0,789	5,94	Ausente
24/02/04	1,05	5,31	Ausente
Marzo			
01/03/04	1,20	5,30	Ausente
13/03/04	1,28	5,62	Ausente
22/03/04	0,973	5,38	Ausente
Abril			
01/04/04	1,11	5,69	Ausente
08/04/04	0,973	5,36	Ausente
21/04/04	1,21	5,13	Ausente
Mayo (*)			
01/05/04	0,620	5,23	Ausente
06/05/04	0,689	5,09	Ausente
29/05/04	3,12	5,55	Ausente
Junio (*)			
03/06/04	2,26	5,90	Ausente
09/06/04	2,45	5,50	Ausente
15/06/04	3,09	5,60	Ausente
Julio (*)			
04/07/04	3,75	5,87	Ausente
07/07/04	1,22	5,95	Ausente
22/07/04	2,86	5,65	Ausente
Agosto (*)			
03/08/04	1,54	5,85	Ausente
15/08/04	2,39	5,88	Ausente
20/08/04	1,88	5,87	Ausente
Septiembre (*)			
09/09/04	0,580	5,42	Ausente
21/09/04	0,511	5,46	Ausente
24/09/04	0,591	5,27	Ausente
Octubre (*)			
02/10/04	0,677	5,51	Ausente
05/10/04	0,724	5,52	Ausente
16/10/04	0,510	6,55	Ausente
Noviembre			
5/11/04	1,20	5,94	Ausente
8/11/04	0,500	6,17	Ausente
10/11/04	0,420	5,36	Ausente

Diciembre			
07/12/04	1,21	5,60	Ausente
10/12/04	1,03	6,26	Ausente
16/12/04	0,770	5,61	Ausente

Nota:

- Las muestras corresponden a aquellas que son tomadas desde la salida directa del equipo desmineralizador (punto 2.1) y que son enviadas al Departamento de Control de Calidad para su análisis y de esta manera se decida la autorización para la puesta en servicio del equipo desmineralizador posterior a una regeneración de las resinas de intercambio iónico, y así se pueda utilizar el agua purificada en la planta de producción y empaque.
- Los análisis que se realizan al agua purificada para autorizar su uso en producción son: pH, cloruros y resistividad.
- Los análisis de cloruros y pH se realizan según USP XXIII pág. 1637. Los análisis de resistividad se efectúan según los establecido en el P.O.S – CC – IU – 037 (Indicaciones de uso del conductivímetro), además teniendo en cuenta el criterio de aceptación para la resistividad del agua desionizada ($\geq 0,4 \text{ M}\Omega/\text{cm}$) establecido por el fabricante del equipo desmineralizador AGUASIN^{MR}.
- Toda esta información se encuentra archivada en la carpeta “Tratamientos Sistema de Agua Desionizada” localizada en la sala de aguas N° 1 (Sala del Equipo Desmineralizador).

OBSERVACIONES:

- El día 24/04/05 se procede al cambio de resina catiónica (330 L).
- El día 28/04/05 se aplica ácido a la resina aniónica.
- El día 25/05/05 se procede al cambio de resina aniónica 400 L.

(*) Valores de resistividad se consiguen utilizando columna lecho mixto.

TABLA 38: ANTECEDENTES DE CALIDAD FISICOQUIMICA DEL AGUA DESIONIZADA AÑO 2004.

ANEXO 23. Antecedentes de calidad fisicoquímica del agua desionizada en Farminindustria S.A. año 2005.

Fecha	Resistividad (MΩ/cm) a 20° C	pH	Cloruros
Enero			
05/01/05	1,02	5,67	Ausente
12/01/05	0,850	5,40	Ausente
29/01/05	0,590	5,05	Ausente
Febrero			
02/02/05	1,02	5,08	Ausente
11/02/05	1,31	5,80	Ausente
25/02/05	0,680	5,20	Ausente
Marzo			
08/03/05	0,790	5,00	Ausente
17/03/05	1,16	5,40	Ausente
28/03/05	0,850	5,40	Ausente
Abril			
05/04/05	1,22	5,40	Ausente
14/04/05	0,720	5,21	Ausente
25/04/05	0,570	5,14	Ausente
Mayo			
02/05/05	0,599	5,69	Ausente
11/05/05	0,498	5,89	Ausente
25/05/05	0,525	5,37	Ausente
Junio			
02/06/05	0,481	5,30	Ausente
15/06/05	0,534	5,34	Ausente
21/06/05	0,800	5,36	Ausente
Julio			
06/07/05	0,443	5,22	Ausente
15/07/05	0,686	5,30	Ausente
27/07/05	0,480	5,00	Ausente
Agosto			
01/08/05	0,694	5,38	Ausente
08/08/05	0,668	5,47	Ausente
24/08/05	0,602	5,15	Ausente

Nota:

- Las muestras corresponden a aquellas que son tomadas desde la salida directa del equipo desmineralizador (punto 2.1) y que son enviadas al Departamento de Control de Calidad para su análisis y para que de esta manera se decida la autorización para la puesta en servicio del equipo desmineralizador posterior a una regeneración de las resinas de intercambio iónico, y así se pueda utilizar el agua purificada en la planta de producción y empaque.
- Los análisis que se realizan al agua purificada para autorizar su uso en producción son: pH, cloruros y resistividad.

- Los análisis de cloruros y pH se realizan según USP XXIII pág. 1637. Los análisis de resistividad se efectúan según lo establecido en el P.O.S – CC – IU – 037 (Indicaciones de uso del conductímetro), además teniendo en cuenta el criterio de aceptación para la resistividad del agua desionizada ($\geq 0,4 \text{ M}\Omega/\text{cm}$) establecido por el fabricante del equipo desmineralizador AGUASIN^{MR}.
- Toda esta información se encuentra archivada en la carpeta “Tratamientos Sistema de Agua Desionizada” localizada en la sala de aguas N° 1 (Sala del Equipo Desmineralizador).

TABLA 39: ANTECEDENTES DE CALIDAD FISICOQUIMICA DEL AGUA DESIONIZADA AÑO 2005.

ANEXO 24. Antecedentes de calidad microbiológica del agua desionizada en Farminindustria S.A. año 2004.

Fecha	Lugar de muestreo	Recuento total UFC/mL	Coliformes	Pseudomonas
06/01/04	2.12	28,2	Ausentes	Ausentes
06/01/04	2.13	2,0	Ausentes	Ausentes
08/01/04	2.15	1,2	Ausentes	Ausentes
08/01/04	2.16	0,4	Ausentes	Ausentes
12/01/04	2.1	8,4	Ausentes	Ausentes
12/01/04	2.2	11,4	Ausentes	Ausentes
16/01/04	2.1	5,4	Ausentes	Ausentes
16/01/04	2.2	4,2	Ausentes	Ausentes
19/01/04	2.15	9,6	Ausentes	Ausentes
19/01/04	2.16	4,8	Ausentes	Ausentes
22/01/04	2.12	24,0	Ausentes	Ausentes
22/01/04	2.13	6,2	Ausentes	Ausentes
23/01/04	2.2	9,0	Ausentes	Ausentes
02/02/04	2.14	1,0	Ausentes	Ausentes
03/02/04	2.7	3,4	Ausentes	Ausentes
04/02/04	2.13	0,4	Ausentes	Ausentes
06/02/04	2.2	19,0	Ausentes	Ausentes
13/02/04	2.2	11,4	Ausentes	Ausentes
16/02/04	2.14	0,6	Ausentes	Ausentes
18/02/04	2.12	26,0	Ausentes	Ausentes
18/02/04	2.13	10,6	Ausentes	Ausentes
20/02/04	2.2	14,0	Ausentes	Ausentes
01/03/04	2.14	11,0	Ausentes	Ausentes
02/03/04	2.5	8,0	Ausentes	Ausentes

TABLA 40: ANTECEDENTES DE CALIDAD MICROBIOLÓGICA DEL AGUA DESIONIZADA EN FARMINDUSTRIA S.A. AÑO 2004.

Fecha	Lugar de muestreo	Recuento total UFC/mL	Coliformes	Pseudomonas
03/03/04	2.12	24,0	Ausentes	Ausentes
03/03/04	2.13	35,2	Ausentes	Ausentes
12/03/04	2.1	15,2	Ausentes	Ausentes
12/03/04	2.2	11,2	Ausentes	Ausentes
16/03/04	2.7	1,0	Ausentes	Ausentes
16/03/04	2.14	0,2	Ausentes	Ausentes
16/03/04	2.15	0,8	Ausentes	Ausentes
16/03/04	2.16	1,4	Ausentes	Ausentes
17/03/04	2.12	7,0	Ausentes	Ausentes
19/03/04	2.2	17,2	Ausentes	Ausentes
26/03/04	4.2	29,0	Ausentes	Ausentes
26/03/04	4.2	26,0	Ausentes	Ausentes
14/04/04	2.7	2,8	Ausentes	Ausentes
23/04/04	2.1	31,6	Ausentes	Ausentes
23/04/04	2.1	31,6	Ausentes	Ausentes
26/04/04	2.14	39,8	Ausentes	Ausentes
03/05/04	2.7	4,0	Ausentes	Ausentes
04/05/04	2.3	30,0	Ausentes	Ausentes
04/05/04	2.4	34,0	Ausentes	Ausentes
07/05/04	2.1	28,0	Ausentes	Ausentes
07/05/04	2.2	6,0	Ausentes	Ausentes
12/05/04	2.12	16,2	Ausentes	Ausentes
12/05/04	2.13	15,0	Ausentes	Ausentes
20/05/04	2.2	19,8	Ausentes	Ausentes
20/05/04	2.7	17,0	Ausentes	Ausentes
26/05/04	2.12	12,4	Ausentes	Ausentes
02/06/04	2.7	22,2	Ausentes	Ausentes
09/06/04	2.3	23,2	Ausentes	Ausentes
09/06/04	2.12	45,0	Ausentes	Ausentes
14/06/04	2.12	0,2	Ausentes	Ausentes
15/06/04	2.7	15,0	Ausentes	Ausentes
16/06/04	2.12	12,4	Ausentes	Ausentes
07/07/04	2.12	28,0	Ausentes	Ausentes
09/07/04	2.2	28,8	Ausentes	Ausentes
14/07/04	2.7	6,6	Ausentes	Ausentes
30/07/04	2.2	14,4	Ausentes	Ausentes
02/08/04	2.7	4,2	Ausentes	Ausentes
10/08/04	2.16	6,8	Ausentes	Ausentes
20/08/04	2.2	9,6	Ausentes	Ausentes
01/09/04	2.12	0,0	Ausentes	Ausentes
06/09/04	2.7	5,0	Ausentes	Ausentes
07/09/04	2.4.1	2,2	Ausentes	Ausentes
29/09/04	2.12	35,0	Ausentes	Ausentes
06/10/04	2.15	2,4	Ausentes	Ausentes
07/10/04	2.16	0,6	Ausentes	Ausentes
13/10/04	2.12	26,0	Ausentes	Ausentes

TABLA 40: ANTECEDENTES CALIDAD MICROBIOLÓGICA AGUA DESIONIZADA EN FARMINDUSTRIA S.A. AÑO 2004 (continuación).

Fecha	Lugar de muestreo	Recuento total UFC/mL	Coliformes	Pseudomonas
27/10/04	2.12	11,6	Ausentes	Ausentes
29/10/04	2.2	20,0	Ausentes	Ausentes
02/11/04	2.7	48,0	Ausentes	Ausentes
04/11/04	2.3	38,0	Ausentes	Ausentes
12/11/04	2.2	17,2	Ausentes	Ausentes
24/11/04	2.12	33,2	Ausentes	Ausentes
26/11/04	2.2	22,0	Ausentes	Ausentes
03/12/04	2.1	7,6	Ausentes	Ausentes
03/12/04	2.2	10,0	Ausentes	Ausentes
13/12/04	2.14	23,0	Ausentes	Ausentes
20/12/04	2.12	39,0	Ausentes	Ausentes
21/12/04	2.2	10,4	Ausentes	Ausentes
27/12/04	2.15	0,0	Ausentes	Ausentes
27/12/04	2.16	5,0	Ausentes	Ausentes
28/12/04	2.7	0,0	Ausentes	Ausentes

NOTA: Toda esta información se encuentra archivada en la carpeta “Tendencia Aguas” localizada en la sala de archivos del Departamento de Control de Calidad.

TABLA 40: ANTECEDENTES CALIDAD MICROBIOLOGICA AGUA DESIONIZADA EN FARMINDUSTRIA S.A. AÑO 2004 (continuación).

ANEXO 25. Antecedentes de calidad microbiológica del agua desionizada en Farminindustria S.A. año 2005.

Fecha	Lugar de muestreo	Recuento total UFC/mL	Coliformes	Pseudomonas
04/01/05	2.1	4,0	Ausentes	Ausentes
04/01/05	2.2	8,0	Ausentes	Ausentes
06/01/05	2.5	24,0	Ausentes	Ausentes
06/01/05	2.6	23,2	Ausentes	Ausentes
07/01/05	2.7	8,8	Ausentes	Ausentes
11/01/05	2.2	12,8	Ausentes	Ausentes
11/01/05	2.12	8,0	Ausentes	Ausentes
11/01/05	2.13	14,4	Ausentes	Ausentes
25/01/05	2.2	14,0	Ausentes	Ausentes
25/01/05	2.12	28,0	Ausentes	Ausentes
01/02/05	2.7	10,4	Ausentes	Ausentes
01/02/05	2.2	13,6	Ausentes	Ausentes
04/02/05	2.4	42,0	Ausentes	Ausentes
04/02/05	2.4.1	40,0	Ausentes	Ausentes
08/02/05	2.6	36,0	Ausentes	Ausentes
10/02/05	2.13	24,0	Ausentes	Ausentes
10/02/05	2.14	16,0	Ausentes	Ausentes
15/02/05	2.2	17,0	Ausentes	Ausentes
23/02/05	2.12	36,0	Ausentes	Ausentes
01/03/05	2.1	32,0	Ausentes	Ausentes
01/03/05	2.2	9,6	Ausentes	Ausentes
08/03/05	2.6	9,6	Ausentes	Ausentes
09/03/05	2.12	2,4	Ausentes	Ausentes
09/03/05	2.13	2,8	Ausentes	Ausentes
22/03/05	2.2	16,4	Ausentes	Ausentes
29/03/05	2.1	3,4	Ausentes	Ausentes
29/03/05	2.2	1,8	Ausentes	Ausentes
07/06/05	2.2	0,0	Ausentes	Ausentes
08/06/05	2.12	0,0	Ausentes	Ausentes
08/06/05	2.13	1,2	Ausentes	Ausentes
17/06/05	2.14	0,2	Ausentes	Ausentes

TABLA 41: ANTECEDENTES DE CALIDAD MICROBIOLÓGICA DEL AGUA DESIONIZADA EN FARMINDUSTRIA S.A. AÑO 2005.

Fecha	Lugar de muestreo	Recuento total UFC/mL	Coliformes	Pseudomonas
20/06/05	2.1	3,6	Ausentes	Ausentes
21/06/05	2.2	29,0	Ausentes	Ausentes
22/06/05	2.12	1,4	Ausentes	Ausentes
30/06/05	2.14	0,4	Ausentes	Ausentes
01/07/05	2.4.1	20,0	Ausentes	Ausentes
06/07/05	2.12	0,0	Ausentes	Ausentes
06/07/05	2.13	0,2	Ausentes	Ausentes
15/07/05	2.14	10,4	Ausentes	Ausentes
20/07/05	2.13	13,0	Ausentes	Ausentes

NOTA: Toda esta información se encuentra archivada en la carpeta “Tendencia Aguas” localizada en la sala de archivos del Departamento de Control de Calidad.

TABLA 41: ANTECEDENTES CALIDAD MICROBIOLÓGICA AGUA DESIONIZADA EN FARMINDUSTRIA S.A. AÑO 2005 (continuación).

ANEXO 26. Antecedentes de calidad fisicoquímica del agua desionizada hervida para uso en productos en Farminindustria S.A. año 2005.

Fecha	Lugar de muestreo	Resultados		
		Cloruros	pH	Resistividad (MΩ/cm) a 20° C
04/01/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	6,36	0,910
12/01/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	5,31	1,05
20/01/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	5,10	0,640
08/02/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	6,0	0,780
10/02/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	5,13	0,530
21/02/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	5,20	0,490
08/03/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	5,77	0,811
15/03/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	5,42	0,680
22/03/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	5,61	0,955
06/04/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	6,14	0,530
13/04/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	5,12	0,521
20/04/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	5,55	0,540
02/05/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	5,80	1,02
11/05/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	5,72	0,609
20/05/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	6,65	0,583
26/05/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	6,66	0,555
07/06/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	5,54	0,457
10/06/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	5,48	0,450
15/06/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	5,50	0,479
16/06/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	5,42	0,495
29/08/05	4.2 Kettle 200 L S. Líquidos	Ausentes	5,22	0,570

TABLA 42: ANTECEDENTES DE CALIDAD FISICOQUIMICA DEL AGUA DESIONIZADA HERVIDA PARA USO EN PRODUCTOS EN FARMINDUSTRIA S.A. AÑO 2005.

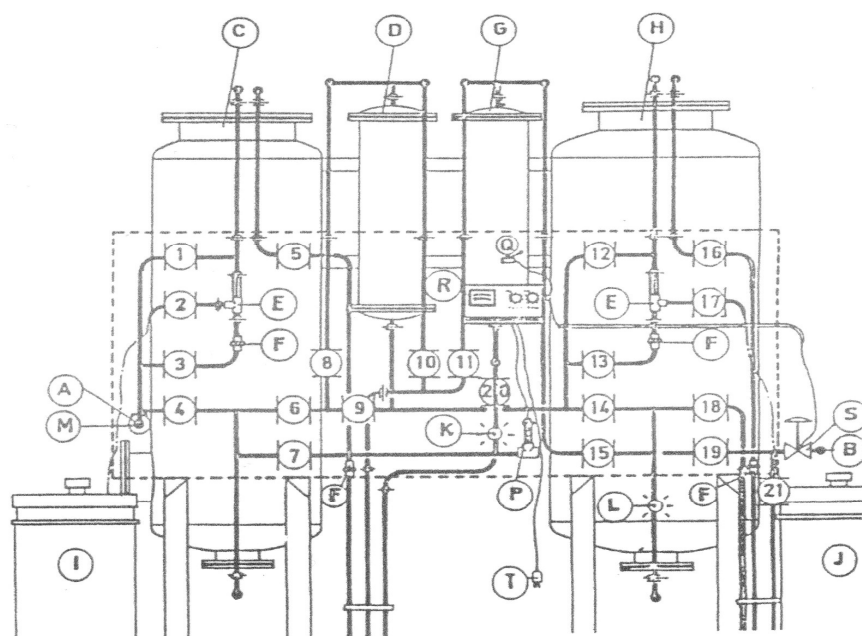
ANEXO 27. Antecedentes de calidad microbiológica del agua desionizada hervida para uso en productos en Farminindustria S.A. año 2005.

Fecha	Lugar de muestreo	Recuento total UFC/mL	Coliformes	Pseudomonas
04/01/05	4.2	0,0	Ausentes	Ausentes
10/01/05	4.2	0,0	Ausentes	Ausentes
18/01/05	4.1	1,0	Ausentes	Ausentes
20/01/05	4.2	1,0	Ausentes	Ausentes
01/02/05	4.2	0,0	Ausentes	Ausentes
08/02/05	4.2	0,0	Ausentes	Ausentes
24/02/05	4.2	0,0	Ausentes	Ausentes
03/03/05	4.2	0,0	Ausentes	Ausentes
15/03/05	4.2	0,0	Ausentes	Ausentes
28/03/05	4.2	1,0	Ausentes	Ausentes
04/04/05	4.2	0,0	Ausentes	Ausentes
12/04/05	4.2	0,0	Ausentes	Ausentes
15/04/05	4.2	0,0	Ausentes	Ausentes
02/05/05	4.2	0,0	Ausentes	Ausentes
16/05/05	4.2	1,0	Ausentes	Ausentes
20/05/05	4.2	1,0	Ausentes	Ausentes
02/06/05	4.2	0,0	Ausentes	Ausentes
07/06/05	4.2	0,0	Ausentes	Ausentes
20/06/05	4.2	0,0	Ausentes	Ausentes
01/07/05	4.2	1,0	Ausentes	Ausentes
15/07/05	4.1	0,0	Ausentes	Ausentes
21/07/05	4.2	0,0	Ausentes	Ausentes

NOTA: Toda esta información se encuentra archivada en la carpeta "Tendencia Aguas" localizada en la sala de archivos del Departamento de Control de Calidad.

TABLA 43: ANTECEDENTES DE CALIDAD MICROBIOLÓGICA DEL AGUA DESIONIZADA HERVIDA PARA USO EN PRODUCTOS EN FARMINDUSTRIA S.A. AÑO 2005.

ANEXO 28. Dibujo esquemático del equipo desmineralizador AGUASIN^{MR} modelo SM – 75 - CAT.



- T= CONEXION A RED DE 220 VOLTS
- S= VALVULA SOLENOIDE
- R= RESISTIVIMETRO
- Q= CAMPANILLA DE ALARMA
- P= CELDILLA
- M= MEDIDOR DE AGUA
- L= LUZ CULLIGAN 20 M-Ohm-cm
- K= LUZ CULLIGAN 200 M-Ohm-cm
- J= ESTANQUE DE SODA CAUSTICA
- I= ESTANQUE DE ACIDO CLORHIDRICO
- H= COLUMNA DE SODA
- G= COLUMNA TAMPON
- F= CONTROL DE FLUJO
- E= EDUCTORES
- D= COLUMNA RECTIFICADORA
- C= COLUMNA DE ACIDO
- B= SALIDA DE AGUA DESMINERALIZADA
- A= ENTRADA DE AGUA
- Nos= VALVULAS

FIGURA 15: DIBUJO ESQUEMATICO DEL EQUIPO DESMINERALIZADOR AGUASIN^{MR} MODELO SM – 75 CAT⁴⁸.

ANEXO 29. Diagrama descriptivo para la disposición de los componentes en el sistema de obtención de agua purificada y procesos que llevan a cabo.

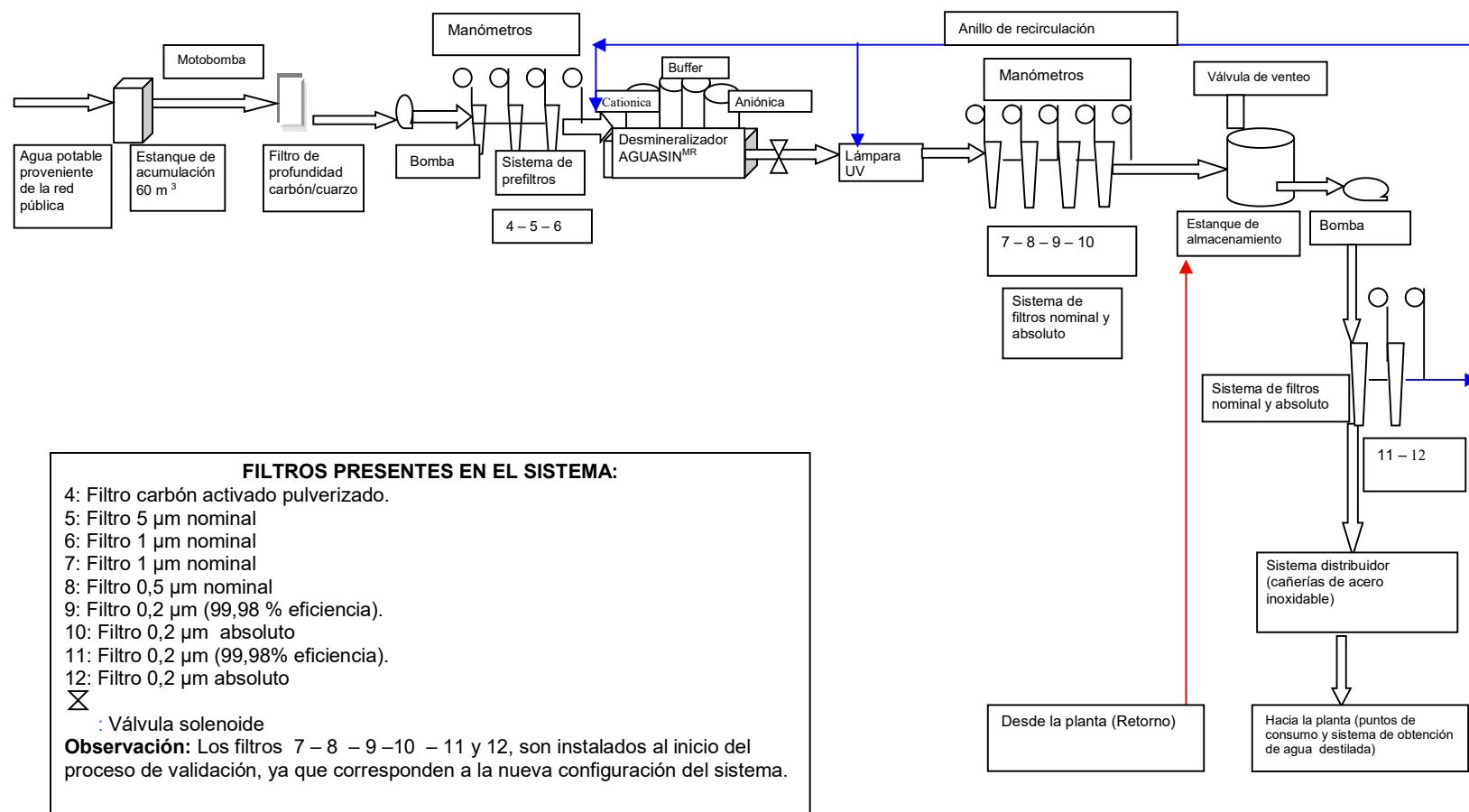


FIGURA 16: DIAGRAMA DESCRIPTIVO PARA LA DISPOSICION DE LOS COMPONENTES EN EL SISTEMA DE OBTENCION DE AGUA PURIFICADA Y PROCESOS QUE LLEVAN A CABO.

ANEXO 30. Pautas de evaluación para los ítems de validación e instalaciones de agua, establecidas en la “Guía de inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la industria de productos farmacéuticos” emitida por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP).

III. C VALIDACION

	CUMPLE SI	NO	CALIF
1. Se hacen validaciones?			N60
2. Validación prospectiva?			INF
3. Validación retrospectiva?			INF
4. Existe programa de validaciones?			N12
5. Están identificados los procesos críticos?			N12
6. Existen P.O.S para realizar las validaciones?			N12
7. Hay protocolo de validación?			N60
8. Existe un P.O.S general que establezca los cambios que dan origen a una nueva validación?			N60
9. Se realizan revalidaciones?			N60
9.1 Existen P.O.S para efectuar revalidaciones?			N60
9.2 Están definidas las revalidaciones?			N60
9.3 Con que frecuencia se realizan las revalidaciones?			N60
10. Archivo de resultados?			N60
11. Hay un profesional responsable asignado?			N12

Observaciones:

V. INSTALACIONES DE AGUA

TIPO DE AGUA USADA

	CUMPLE SI	NO	CALIF
1. Agua potable			INF
2. Agua purificada:			INF
2.1 Deionizada			INF
2.2 Osmosis reversa			INF
3. Agua destilada			INF
4. Agua para inyectables			INF

V.A. AGUA POTABLE

	CUMPLE		CALIF
	SI	NO	
1. Se usa agua potable?			INF
2. La obtención es por red pública?			INF
3. La obtención es por pozos?			INF
4. Otras fuentes			
5. La empresa posee tanques de agua?			INF
6. Cuántos?			
7. De que materiales?			INF
8.Cuál es la capacidad de estos tanques?			INF
9.Cuál es el consumo medio?			
10. Se hace algún tratamiento antes de ser almacenada el agua?			INF
11.Cuál?			INF
12. Se hace limpieza de estos tanques de agua?			N6
13.Cuál es la frecuencia?			INF
14. Existen registros?			R
15. Hay procedimientos escritos de la limpieza del depósito?			R
16. Se cumplen?			R
17. Se hacen análisis físico – químicos, si el agua proviene de pozo			N6
18. Hay registros escritos?			R
19. Frecuencia de análisis.			INF
20. Se hacen controles microbiológicos?			N12
21. Hay registros?			R
22.Cuál es la frecuencia?			INF
23. Programa de muestreo con puntos definidos para efectuar recuento microbiano?			R
24. Existen registros?			R
25. Las cañerías utilizadas para el transporte del agua potable externamente están en buen estado de conservación y limpieza?			R
26. Cual es el material de las cañerías?			INF

Observaciones:

V.B. AGUA PURIFICADA

V.B.A. AGUA DEIONIZADA

	CUMPLE SI	NO	CALIF
1. La industria posee equipo deionizador para la producción de agua purificada?			INF
2. El agua potable es utilizada como fuente de alimentación para sistemas de producción de agua purificada?			INF
3.Cuál es la capacidad litros por hora?			INF
4. El agua que abastece al deionizador es tratada?			INF
5. Cómo?			INF
6.Cuál es la procedencia de esta agua?			INF
7. Existe personal capacitado para operar el sistema?			N6
8. El responsable está presente?			INF
9. Existe manual de operaciones para el sistema?			N 12
10. Es utilizado?			N 12
11. Hay registro de regeneración?			N6
12. Hay programa de regeneración de las resinas?			N6
13. Si el agua que abastece el deionizador es clorada existe un sistema para retirar el cloro antes de deionizar?			INF
14.Cuál?			INF
15. Existe un sistema de depósito para agua deionizada?			INF
15.1.Cuál es la capacidad?			INF
15.2.Cuál es el material usado?			INF
15.3. Existe algún tratamiento para evitar la contaminación bacteriológica (radiación UV, filtración, ozonización, etc.)?			N 12
15.4. Existe P.O.S de limpieza para el depósito?			N6
15.5 Se cumple?			N6
16. Se hacen análisis físico – químicos?			N6
17. Los análisis se realizan antes de su uso?			N6
18. Existen registros de los análisis?			N6
19. Se hacen controles bacteriológicos?			N 12
20. La frecuencia de los controles asegura su calidad bacteriológica?			N 60
21. Existen registros?			I
22. Se hace mantención preventiva del equipo?			N 12
23. Hay registros escritos?			N 12
24. El transporte del agua se hace por cañerías?			N 12
25.Cuál es el material de la cañería?			INF
26. Existen procedimientos escritos para la sanitización del sistema?			N 60
27. Se cumplen?			N 60
28. La frecuencia de esta operación garantiza la sanitización?			N 60
29. Existen registros?			N 12
30. Existe algún tipo de filtro en el sistema?			N 12
31.Cuál?			INF
32. Existen procedimientos escritos de sanitización de los medios filtrantes?			N 12
33. Se cumplen?			N 12

34. Existen registros de la sanitización de los medios filtrantes?			N 12
35. Existen registros del cambio de los medios filtrantes?			N 12
36. El sistema de purificación está validado?			N 60
37. Existen registros?			N 60
38. El agua producida es utilizada como materia prima para productos no estériles?			INF
39. Es liberada por C.C. antes de ser utilizada como materia prima?			I
40. El agua producida es utilizada como fuente de alimentación para sistema de producción de agua para inyectables?			INF

Observaciones:

V.C. AGUA PARA INYECTABLES

	CUMPLE		CALIF
	SI	NO	
1. El sistema de producción está establecido en las Farmacopeas autorizadas?			I
2. Cuál es el sistema?			INF
3. Cuál es la capacidad en litros/hora?			INF
4. El agua que abastece el sistema es purificada?			INF
5. Cuál es el sistema de purificación?			INF
6. Existe personal capacitado para operar el sistema?			N 6
7. Existe manual de operaciones para el sistema?			N 6
8. Se utiliza?			N 6
9. Existe depósito de agua para inyectables?			INF
10. Cuál es la capacidad del depósito?			INF
11. Cuál es el material usado?			INF
12. Cuál es el consumo medio?			INF
13. El agua producida es utilizada inmediatamente?			INF
14. Si no es así, por cuánto tiempo se almacena			INF
15. A qué temperatura?			INF
16. Existe recirculación de esa agua?			INF
17. Existe algún procedimiento para evitar la contaminación?			
18. Cuál?			INF
19. Las cañerías son de acero inoxidable, preferentemente 316 L.?			N 24
20. Existen procedimientos escritos de sanitización del sistema?			N 12
21. Se cumplen?			N 12
22. Esta operación garantiza la sanitización del sistema?			N 12
23. Existen registros?			N 12
24. Se hace mantención de los equipos del sistema.			N 12
25. La frecuencia de esta operación garantiza la mantención de los equipos?			N 12
26. Existen registros?			N 12
27. El sistema de producción de agua para inyectables está validado?			N 24
28. Existen registros?			N 24
29. Se hacen controles físico – químicos?			I
30. Estos se realizan antes de ser usada esta agua?			I

31. Existen registros?			I
32. Se hacen controles bacteriológicos?			N 6
33. La frecuencia garantiza la calidad de esta agua?			N 6
34. Existen registros?			N 6
35. Se hace control de pirógenos?			I
36. La frecuencia de éstos garantiza la calidad de este tipo de agua?			I
37. Existen registros?			I
38. Los inyectables y colirios usan como M.P agua calidad inyectable?			I
39. Es liberada por C.C antes de ser usada?			I

Observaciones:

NOTA:

- En relación al ítem de instalaciones de agua, solamente se presentan las planillas de evaluación para los tipos de agua que se utilizan en Farminindustria S.A., es decir: agua potable, agua purificada deionizada y agua para inyectables.

Cada ítem tiene asignada una calificación, con la finalidad de que las inspecciones a realizar respondan a criterios de evaluación objetivos y uniformes, los cuales se detallan a continuación:

IMPRESINDIBLE:

Abreviatura correspondiente: I. Se ha otorgado a aquellos ítems de la Guía cuyo **no cumplimiento** puede afectar en **grado crítico** la calidad del producto y/o la seguridad de los trabajadores, o que están relacionados con las condiciones mínimas de higiene y de procedimientos que permitan un adecuado funcionamiento. Debe ser cumplido de modo absoluto e incuestionable para obtener la autorización. El no cumplimiento o cumplimiento parcial de uno de los factores que afectan en grado crítico la calidad del producto y/o la seguridad de los trabajadores implica la inhabilitación de la actividad de la planta o de uno más sectores de la misma. En consecuencia, en el caso de planta nueva, ello implicará la presentación de una nueva solicitud de habilitación. En el caso de los factores relacionados con las condiciones mínimas de higiene y de procedimientos, el incumplimiento dará lugar al otorgamiento de plazos perentorios para su cumplimiento.

NECESARIO:

Abreviatura correspondiente: N. Se ha asignado a aquellos ítems de la Guía cuyo **no cumplimiento** puede afectar en **grado semicrítico** la calidad del producto y/o seguridad de los trabajadores. Debe ser cumplido de modo absoluto e incuestionable para obtener la autorización. Por lo tanto se define por sí o por no. Su no cumplimiento o cumplimiento parcial **implica negativa de habilitación (planta nueva) o suspensión de la actividad de la planta o de uno o más sectores de la misma, con establecimiento de un plazo** para cumplir con las exigencias del ítem.

RECOMENDABLE:

Abreviatura correspondiente: R. Se aplicó a aquellos ítems de la Guía cuyo **no cumplimiento** puede afectar en **grado no crítico** la calidad del producto y/o la seguridad de los trabajadores. Por

lo tanto se define por sí o por no. Su no cumplimiento o cumplimiento parcial **NO implica negativa de habilitación (planta nueva) o suspensión de la actividad de la planta o de uno o más sectores de la misma, pero sí, el establecimiento de un plazo** para cumplir con las exigencias del ítem.

INFORMATIVO:

Abreviatura correspondiente: INF. Se otorgó a aquellos ítems de la Guía que **brindan información descriptiva y ampliatoria**. Su no cumplimiento o cumplimiento parcial **No afecta ni la calidad del producto ni la seguridad de los trabajadores. Sin embargo, ella debe ser proporcionada por el laboratorio al momento de la visita inspectiva o, en su defecto, en un plazo acordado.**