

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Fundada en 1551

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Validación de un sistema de tratamiento de agua grado inyectable

TESIS para optar el Título Profesional de: QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTORES

HUGO ENRIQUE MEDINA REYNA

WILY ALFREDO JARA TORRES

ASESOR: Dr. ALFREDO CASTILLO CALLE

LIMA – PERÚ 2003

..	1
AGRADECIMIENTOS .	3
ABREVIATURAS ..	5
RESUMEN .	7
SUMMARY ..	9
INTRODUCCIÓN .	11
I. OBJETIVOS .	13
1. OBJETIVO GENERAL: .	13
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS: ...	13
II. GENERALIDADES .	15
1.CONCEPTOS GENERALES ..	15
1.1 CALIDAD ..	15
1.2 GESTIÓN DE CALIDAD .	16
1.3 ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD .	16
1.4 CONTROL DE CALIDAD .	17
1.5 BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA .	18
2. VALIDACIÓN .	18
2.1 DEFINICIÓN DE VALIDACIÓN DE UN SISTEMA DE APOYO CRÍTICO .	18
2.2 ¿POR QUÉ VALIDAR? ..	19
2.3 ¿QUÉ SE DEBE VALIDAR? ..	19
2.4 ESTRATEGIA DE VALIDACIÓN .	20
2.5 ETAPAS DE LA VALIDACIÓN ..	22
2.6 TIPOS DE VALIDACIÓN ..	23
III. PARTE EXPERIMENTAL ..	25
1. DATOS DEL PROCESO .	25
1.1 DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO ..	25
1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROCESO ..	29

1.3 DATOS DEL PRODUCTO .	31
2. METODOLOGÍA EMPLEADA .	32
2.1 MATERIALES .	32
2.2 EQUIPOS .	33
2.3 DOCUMENTOS . .	34
3. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN .	37
IV. DISCUSIÓN .	89
CONCLUSIONES . .	91
RECOMENDACIONES .	93
BIBLIOGRAFÍA .	95
ANEXOS .	97

Dedicamos este trabajo a nuestros queridos padres por el apoyo que nos brindaron para la realización de nuestras metas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los distinguidos miembros del jurado Doctores Carlos Bell, Gustavo Bravo, Daniel Lui y Bertrand Santiago por la orientación que nos brindaron para la elaboración del presente trabajo.

Agradecimiento especial a nuestro asesor Dr. Alfredo Castillo y al Ingeniero Eduardo Esquivez, por sus consejos y orientaciones para la elaboración del presente trabajo.

ABREVIATURAS

BPM	Buenas Prácticas de Manufactura.
BPL	Buenas Prácticas de Laboratorio.
CC	Control de calidad.
CD	Calificación de Diseño.
CF	Calificación Funcional.
CI	Calificación de Instalación.
CO	Calificación Operativa.
Cp	Capacidad de Proceso.
GC	Garantía de la Calidad.
GP	Gerencia de Producción.
ISO	International Organization for Standardization.
LAL	Lipopolisacárido de Amebocito del cangrejo especie Limulus- Polyphemus
MAN	Mantenimiento.
PF	Planta Farma.
PON	Procedimiento Operativo Normalizado.
PVC	Cloruro de polivinílico.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
TOC	Carbono orgánico total.
UFC	Unidades formadoras de colonia.
USP	United States Pharmacopoeia.

RESUMEN

Este trabajo de tesis presenta el estudio de validación de un sistema de tratamiento de agua grado inyectable, con la finalidad de establecer evidencia documentada de que el mencionado sistema cumple en forma consistente con las especificaciones de calidad establecidas. Para lograr esta meta, se elaboró y ejecutó un protocolo de validación, el cual presenta las respectiva calificación de instalación, calificación operativa y calificación funcional. La calificación operativa presenta mediciones de parámetros realizadas durante la primera semana de enero del 2003. La calificación funcional contiene un programa de muestreo dividido en dos fases, una fase de muestreo exhaustivo, la cual tiene una duración de tres meses y otra fase de muestreo con frecuencia reducida de una duración de un mes; además el sistema se sometió a prueba tanto en condiciones normales como en condiciones de "stress", en la que se evalúa cual es el rendimiento cuando se producen situaciones como el corte de energía eléctrica intencional o el cambio de filtros. Contiene un estudio estadístico de los resultados obtenidos en los análisis de pH, conductividad y recuento microbiológico, utilizando para dicho fin las gráficas de control x-R y los histogramas. Se realizó la evaluación del producto final, agua grado inyectable, calculándose los índices de Cp y Cpk para las pruebas de pH y presión de ingreso en los equipos de ósmosis inversa 1 y 2. Los resultados del presente trabajo demuestran que el sistema de tratamiento de agua grado inyectable se encuentra bajo control y que su producto el agua cumple con las especificaciones establecidas.

Palabras Claves: Validación, Protocolo, Agua grado inyectable, Calificación, Procedimiento Operativo normalizado.

SUMMARY

This thesis offers the validation study of a system of treatment of water for injection, with the purpose of establishing documented evidence that the mentioned system can fulfil in consistent form the established specifications of quality. To achieve this goal it was elaborated and executed a validation protocol, which presents the respective installation qualification, operative qualification and functional qualification. The operative qualification presents measurements of parameters carried out during the first week of January of 2003. The functional qualification contains a sampling program divided in two phases, a phase of exhaustive sampling which has a duration of 3 months and another sampling phase with a reduced frequency of a duration of 1 month; the system also was underwent on approval as much in normal conditions as in " stress " conditions, in that is evaluated the performance when situations like the electric power shutdown or the change of filters take place. It contains a statistical study of the results obtained in the pH analyses, conductivity and microbiological recount, using for this objective the graphs of control x-R and the histograms. It was carried out the evaluation of the final product, water for injection, being calculated the indexes of Cp and Cpk for the pH tests and entrance pressure in the equipments of reverse osmosis 1 and 2. The results of the present work demonstrate that the system of treatment of water for injection is controlled and that its product the water fulfils the established specifications.

Key Words: Validation, Protocol, Water for Injection, Qualification, Standard Operating Procedure.

INTRODUCCIÓN

La validación se ha convertido en un importante medio para asegurar la calidad de los sistemas, servicios, procesos, equipos y pruebas analíticas, las cuales se encuentran implementadas y debidamente aplicadas en Industria Farmacéutica, de esta manera el fabricante puede estar seguro de que el producto que la población consumirá, cumple con las normas de calidad exigidas por los organismos reguladores. Por esta razón el área de Aseguramiento de la Calidad viene aplicando los estudios de validación a las diferentes actividades que se llevan a cabo dentro de la industria farmacéutica.

Los sistemas de apoyo crítico tales como los sistemas que producen vapor, aire comprimido y agua, cumplen un importante papel en la industria farmacéutica debido a la participación que tienen en los procesos de producción de formas farmacéuticas; entre ellos se encuentra el sistema de tratamiento de agua para inyección motivo del presente estudio, el cual suministra la materia prima (agua grado inyectable) para la elaboración de productos de uso parenteral. En este caso el propósito de la validación es demostrar la capacidad del sistema de tratamiento de agua grado inyectable para que continuamente produzca la cantidad de agua requerida entre regeneración y regeneración de resinas (desionizadores) con los atributos de calidad especificados. De esta manera la validación se convierte en un estudio predictivo, ya que recomienda las acciones a tomar (cambio de resinas, calibración de equipos, sanitización, etc) para que el sistema de tratamiento de agua permita la operación continua de la planta.

El agua es la materia prima de mayor uso en la producción, procesamiento y formulación de productos farmacéuticos, es componente de la mayoría de productos

farmacéuticos pero también es utilizada en la limpieza de equipos. El agua es la única materia prima que debe ser procesada por la industria farmacéutica antes de usarla, ya que necesita cumplir con una serie de exigencias de calidad. Los sistemas de tratamiento de agua son altamente dinámicos, consecuentemente ellos deben ser validados, monitoreados y controlados muy de cerca.

De todo esto se concluye, que es necesario que todos los procesos, sistemas, técnicas, etc sean validados. Por estas razones se hace necesario validar el sistema de tratamiento de agua y establecer la frecuencia en la que se llevará a cabo la revalidación, de aquí la importancia del presente trabajo.

I. OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL:

Efectuar la validación del sistema de tratamiento de agua grado inyectable.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Demostrar en forma documentada que el sistema de tratamiento de agua grado inyectable tiene la capacidad para suministrar en forma continua la cantidad de agua requerida con los atributos de calidad especificados.
- Demostrar que el sistema de tratamiento de agua funciona adecuadamente bajo todas las condiciones tanto normales como de "stress", de esta manera se identifica cual es el máximo grado de eficiencia que puede alcanzar el sistema.
- Demostrar en forma documentada que todas las etapas del sistema de tratamiento de agua grado inyectable se encuentran bajo control.

II. GENERALIDADES

1. CONCEPTOS GENERALES

1.1 CALIDAD

Según la ISO*, calidad es definida como la totalidad de características de una entidad que le otorgan su aptitud para satisfacer necesidades establecidas e implícitas. (2) Analizando la definición de calidad encontramos que:

Entidad significa producto, proceso, organización o cualquier combinación de éstos donde producto es el resultado de los procesos y actividades.

Necesidades establecidas, son aquellas expresadas, redactadas y fácilmente reconocibles.

Necesidades implícitas, son las que no se expresan, pero que es evidente deben cumplirse.

Satisfacer necesidades, implica atender no sólo las del cliente (destinatario final del producto o servicio), sino también las del proveedor (quien espera obtener un beneficio de ese producto o servicio).

* ISO (*International Organization for Standardization, Organización Internacional de normalización*) es una federación mundial de cuerpos normativos nacionales que representa a 100 países. Fomenta el desarrollo de la normalización y actividades relacionadas para facilitar el intercambio internacional de bienes y servicios y desarrollar la cooperación intelectual, científica, tecnológica y económica.

1.2 GESTIÓN DE CALIDAD

Se define como todas las actividades de la función gerencial que determinan la política de calidad, los objetivos y las responsabilidades y que los ponen en práctica por medios tales como la planificación de la calidad, el control de la calidad, el aseguramiento de la calidad y el mejoramiento de la calidad, dentro del sistema de calidad, como vemos la definición indica claramente el compromiso de la función gerencial y esta, está ligada a la totalidad del sistema de gestión; por eso es necesario que la totalidad del personal se involucre, que se sienta parte del sistema, para lo cual se deben contemplar factores como la comunicación entre los diferentes niveles del sistema y la motivación del personal que forma parte de él, y esto solo se logra a través del liderazgo efectivo.(2, 3, 6)

Existen ocho principios para la administración o gestión de la calidad:

- La organización enfocada hacia el cliente.
- Liderazgo.
- Participación del personal.
- Enfoque del proceso.
- Enfoque del sistema para la gestión.
- Mejoramiento continuo.
- Enfoque basado en hechos para la toma de decisiones.
- Relación con el proveedor mutuamente beneficiosa.

1.3 ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

Se define como todas las actividades planificadas y sistemáticamente implementadas dentro del sistema de calidad, y evidenciadas como necesarias para dar adecuada confianza de que una entidad cumplirá los requisitos de calidad.(2, 3, 6)

Es evidente que en el aseguramiento de la calidad existe un propósito interno que es dar confianza a la administración, satisfacer al cliente con los costos más bajos para la obtención de mayores utilidades y otro externo que esta dado por lograr la satisfacción del cliente, quien a la larga será nuestro mas fiel aliado, proporcionando un número ilimitado de nuevos clientes.

El sistema de aseguramiento de calidad para la fabricación de medicamentos debe garantizar que:

- El producto esté diseñado y elaborado teniendo en cuenta los requisitos de la BPM y BPL.
- Las operaciones de producción y control deben estar claramente especificadas por escrito.
- Las responsabilidades deben estar claramente especificadas en las descripciones de trabajo.
- Se deben tomar las medidas necesarias para la fabricación, provisión y uso de materia prima y de envasados adecuados.
- Se efectúen todos los controles necesarios de materias primas, productos intermedios y productos a granel.
- El producto terminado debe ser procesado y controlado correctamente de acuerdo con los procedimientos definidos.
- Se hayan tomado medidas adecuadas para asegurar que los productos son almacenados, distribuidos y subsiguientemente manejados de tal forma que la calidad se mantenga durante todo el periodo de actividad del producto.
- Se establezca un procedimiento de autoinspección y/o de auditoría de calidad mediante el cual se evalúe la eficacia y aplicabilidad del sistema de aseguramiento de calidad.

1.4 CONTROL DE CALIDAD

Se define como las técnicas y actividades operacionales que se usan para cumplir los requisitos de calidad, y estas técnicas y actividades están dirigidas tanto al monitoreo de los procesos como a la eliminación de las causas del desempeño no satisfactorio de las diferentes etapas de la espiral de calidad, mientras que el aseguramiento esta ligado directamente con la planificación, y es de naturaleza preventiva.(2, 3, 6)

Es cierto que algunas acciones del control de calidad y del aseguramiento de calidad están interrelacionadas, lo que no es cierto que esta última puede reemplazar a la primera.

El departamento de control de calidad tiene a su cargo las siguientes actividades:

- Gestiona todas las operaciones de control y valoración de materias primas, material de acondicionamiento, productos en proceso y productos terminados.
- Coopera en la gestión de calidad del proyecto, comprobando y valorando los materiales iniciales y analizando los nuevos productos sometidos a pruebas de estabilidad.
- Gestiona una investigación analítica para llevar a cabo y actualizarlos métodos de análisis.
- Formula normas de ensayo para analizar materiales iniciales en colaboración con el departamento de compras, para la calificación de proveedores.

- Plantea los planes de muestreo con criterio estadístico, los métodos de resolución de datos en los procesos de producción, la elaboración de datos analíticos necesarios para la correcta validación cualitativa de productos, materiales, procesos analíticos y funcionamiento de máquinas.
- Desarrolla las tareas de inspección, organizada y programada, para verificar el cumplimiento de los procesos cualitativos de acuerdo con la BPM, cooperando con el departamento de producción.
- Controla y valora el nivel de contaminación producida y descontaminación realizada en la planta farmacéutica tras el proceso productivo.
- Regula los procesos de eliminación de materiales, productos químicos y reactivos utilizados en los análisis, protegiendo la seguridad del operador y del ambiente.
- Archiva las contra muestras.
- Redacta los procedimientos de aplicación de las BPM del laboratorio.

1.5 BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

Es el área de Garantía de la calidad que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada de acuerdo a las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. (3, 6, 10)

Las BPM abarcan todos los aspectos del proceso de fabricación: locales, almacenamiento y transporte adecuados, personal calificado y capacitado para la producción y el control de calidad; laboratorios apropiados, procedimientos e instrucciones escritas aprobadas, registros donde consten todas las etapas de los procedimientos definidos, posibilidad de seguir un producto en todas sus etapas mediante registros de proceso de lotes, registros de distribución y sistemas para el retiro de un producto y la investigación de quejas.

El principio rector de las BPM es que la calidad forma parte integral de la elaboración del producto, por consiguiente con esto se asegura que el producto no solo cumpla con las especificaciones finales sino que sea fabricado con los mismos procedimientos y en las mismas condiciones cada vez que se elabora.

2. VALIDACIÓN

2.1 DEFINICIÓN DE VALIDACIÓN DE UN SISTEMA DE APOYO CRÍTICO

Se define como un programa documentado que evidencia el correcto funcionamiento del

sistema, ofreciendo todas las garantías de calidad para que produzca en forma consistente y en conformidad con las especificaciones de calidad previamente establecidas, la materia prima: agua, vapor o aire, los cuales serán utilizados en la fabricación de una forma farmacéutica.(3, 8, 9, 11)

** Sistema de Apoyo Crítico: Es aquel sistema que apoya las actividades de fabricación de los productos farmacéuticos, teniendo una incidencia directa en la calidad de los mismos. Ejemplos de estos sistemas son: sistemas para la producción de agua purificada y para inyección, para el acondicionamiento, calefacción y ventilación de aire, para la producción de vapor limpio y para la producción de aire comprimido.*

2.2 ¿POR QUÉ VALIDAR?

Con la validación se consigue:

- Aseguramiento de la calidad, la validación es un elemento clave para dicho propósito.
- Optimización de Procesos, la validación de un proceso permite obtener una máxima eficiencia mientras se mantienen los estándares de calidad.
- Reducción de costos, la validación permite disminuir gastos de producción sin alterar la calidad del producto.
- Cumplir con las Regulaciones Gubernamentales, organismos tanto nacionales (DIGEMID) como internacionales (OMS) exigen que los procesos de producción de formas farmacéuticas se encuentren validados.

Los beneficios de validar son:

- Previene las desviaciones del proceso productivo.
- Facilita el planeamiento y control de la producción.
- Optimiza el uso de los equipos y las actividades del personal.(8, 11)

2.3 ¿QUÉ SE DEBE VALIDAR?

Es necesario validar todos los recursos operacionales involucrados en el proceso productivo de una forma farmacéutica. En una primera etapa se evalúan todos los recursos operacionales que puedan afectar la calidad del producto durante el proceso productivo, éstos son: los materiales, los equipos, los métodos y el personal que pone en marcha el sistema.(3, 8)

2.3.1 Materiales y Materias Primas

Se considera tanto la materia prima como los materiales de envase y empaque utilizados en la fabricación de alguna forma farmacéutica. Las principales variaciones que se presentan en este aspecto se deben a un cambio de proveedor, materia prima o material de empaque que proviene de diferentes lotes de fabricante los cuales se utilizan para

fabricar el lote de una forma farmacéutica. Por lo tanto es importante que todas las materias primas y materiales cumplan con las especificaciones establecidas. Se debe contar con una documentación estadística que sustente la calidad del proveedor.

2.3.2 Equipos e Instalaciones

Incluye todos los equipos, instrumentos y aparatos que son utilizados en el proceso productivo y en el desarrollo de los métodos analíticos. Por lo que se evalúa los equipos durante el proceso de manufactura para detectar posibles variaciones que se presenten o que puedan presentarse. La inadecuada evaluación de instrumentos puede llevar a cometer errores al aprobar o rechazar un producto después de su análisis. También deben ser evaluadas las instalaciones, las cuales deben ser adecuadamente diseñadas para no permitir que factores como temperatura, aire, vibraciones, humedad, etc. afecten negativamente el funcionamiento del equipo. La calibración de equipos e instrumentos y el mantenimiento preventivo de los mismos.

2.3.3 Métodos

Es muy importante contar con procedimientos escritos para todas las operaciones que se realizan, de esta manera además de la validación se asegura que el proceso productivo se encuentra bajo control. Esto incluye operaciones de producción, mantenimiento y procesos de control de calidad. Los procedimientos deben ser escritos en forma clara de tal manera que cualquier persona encargada de su ejecución pueda entenderlo.

2.3.4 Personal

Se debe incluir todo el personal involucrado con la ejecución de un particular proceso. Es necesario contar con el organigrama del personal directamente relacionado con el área, número de operarios, sus responsabilidades, descripción clara de sus actividades, programa de adiestramiento inicial documentado, certificación de adiestramiento inicial y seguimiento de los programas de capacitación, información detallada sobre la vestimenta y equipos de seguridad indispensables para ingresar a un área.

2.4 ESTRATEGIA DE VALIDACIÓN

Toda validación necesita de una estrategia, por lo tanto se debe disponer de un diseño experimental apropiado, de una metodología adecuada y de un bien elaborado estudio estadístico de los datos obtenidos experimentalmente. Esta metodología debe ser aplicada a cada uno de los factores críticos contemplados dentro del proceso productivo.

En un proceso de validación se debe tener en cuenta todos aquellos aspectos que puedan incidir en la seguridad y efectividad del producto. Otro punto importante es que el producto objeto de la validación debe haber sido obtenido utilizando el diseño y el proceso de manufactura previamente establecido.

Toda la información es reunida para la elaboración de un plan maestro de validación y el protocolo de validación, los cuales certifican el proceso de validación.(3, 11)

2.4.1 Plan Maestro de Validación

Es un documento en el que se describe qué equipos, sistemas, métodos y procedimientos habrán de validarse, por qué y cuando lo serán. En el documento se especifica la forma de presentación necesaria para cada documento de validación (certificaciones de instalación, operativa y funcional). El plan maestro también indicará por qué y cuando se efectuarán las revalidaciones, ya sea por modificaciones, cambios de ubicación en los equipos o sistemas, cambios en los procesos o en los métodos de valoración o equipos utilizados en las pruebas.

Por último el plan maestro da algunos principios para determinar las calificaciones necesarias para cada caso, los responsables de decidir las validaciones que deberán realizarse y los responsables para realizar la validación.

2.4.2 Protocolos

Un protocolo es un conjunto de instrucciones por escrito que describe los detalles de un estudio integral planificado para investigar el funcionamiento uniforme de un nuevo sistema / equipo, un nuevo procedimiento o la aceptabilidad de un nuevo proceso antes de ejecutarlo.(3, 11)

Los protocolos incluyen antecedentes importantes, explican el fundamento lógico y el objetivo del estudio, ofrecen una descripción completa de los procedimientos que habrán de seguirse, fijan los parámetros que habrán de medirse, describen como se analizarán los resultados y facilitan criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones. Los estudios de validación, los estudios de estabilidad y los estudios clínicos son ejemplos de protocolos para la industria farmacéutica.

2.4.3 Procedimientos

Son documentos que detallan todas las operaciones y métodos específicos en industria. Los procedimientos son escritos en forma clara, lo cual asegura que ellos sean comprendidos y ejecutados por el personal responsable de operar el sistema de tratamiento de agua, los procedimientos son ejecutados durante el estudio de validación a fin de obtener datos experimentales adecuados para apoyar su efectividad. El programa de validación para este sistema de tratamiento de agua incluye la verificación de los procedimientos utilizados para operar el sistema y mantenerlo dentro de un estado de control.

2.4.4 Control de Cambios

El control de cambios es un procedimiento formal que explica cómo controlar situaciones críticas de cambio en los materiales, equipos, procesos y técnicas analíticas. El control de cambios se ciñe a un determinado proceso y se encuentra detallado en un documento de Garantía de Calidad (un PON o el Plan maestro de validación).

El procedimiento de control de cambios incluirá la planificación y la presentación de una propuesta de cambio en la que se indique la justificación de éste y se calculen las

repercusiones sobre la función, la operación y el funcionamiento del equipo o sistema. Antes de realizar cualquier cambio en un equipo, sistema, prueba o sistema aprobado y validado, se deberá realizar la evaluación y aprobación mediante el procedimiento de control de cambios.

2.5 ETAPAS DE LA VALIDACIÓN

Existen cuatro etapas en la validación. Dependiendo de la función y operación de los sistemas o equipos se requerirá de una calificación de diseño (CD), calificación de instalación (CI), calificación operativa (CO) y calificación funcional (CF). Si el sistema ya se encuentra instalado ya no será necesaria la CD. En el caso de equipos cuya operación correcta es un indicador suficiente de su funcionamiento y que se monitorean y calibran regularmente (por ejemplo potenciómetros, incubadoras, centrifugas, congeladores, etc.) se efectúan la CI y CO. Sistemas tales como los de abastecimiento de aire, agua, vapor y los equipos importantes que desempeñan procesos de apoyo cruciales, como la esterilización (autoclave u horno), la despirogenación (horno o túnel) y la liofilización, requieren de CI, CO y CF. (3, 8,11, 13)

2.5.1 Calificación de Diseño (CD)

Es un estudio preliminar documentado para asegurar que la implementación de un diseño es factible. Incluye evidencia documentada acerca del diseño del sistema los cuales son:

- Requerimientos del equipo o sistema.
- Características del equipo o sistema.
- Características del producto a obtener.
- Selección de proveedores.

2.5.2 Calificación de Instalación (CI)

Es la verificación documentada de que todos los aspectos importantes de la instalación estén en conformidad con las especificaciones de diseño y con las recomendaciones del fabricante. En el protocolo de Calificación de Instalación se consigna toda la información de identificación, la ubicación, los requisitos de servicios básicos, las conexiones y toda medida de seguridad del sistema/equipo que sea preciso documentar.

2.5.3 Calificación Operativa (CO)

Verificación documentada que demuestra que todos los componentes de un sistema o equipo funcionan según lo especificado. Esto exige someter a prueba todos los controles de operación bajo condiciones normales y bajo condiciones extremas como por ejemplo el cambio de filtro o el reinicio de un equipo después de un corte de luz, todos los puntos de alarma, interruptores, dispositivos visualizadores y cualquier otra indicación de operación y función. Para evidenciar el desempeño del sistema, se documentó los datos obtenidos antes y durante la puesta en marcha del mismo.

Se debe tener en cuenta los siguientes criterios:

- Toda evaluación debe tener procedimientos escritos.
- Todas las secuencias automáticas deben operar repetidamente como lo especificado.
- Toda la instrumentación deberá calibrarse.
- Debe haber PON's para la operación de cada sistema.

2.5.4 Calificación de Funcional (CF)

En esta sección se va a demostrar en forma documentada que cada sistema y pieza del equipo realizará la función para la cual está destinada.

Se debe tener en cuenta los siguientes criterios:

- Todos los procedimientos deben estar documentados.
- Todos los equipos de apoyo utilizados deben haber sido validados (por ejemplo el sistema de vapor tendrá que validarse antes de poder validar el autoclave).
- Los parámetros críticos deben medirse y documentarse.
- Se debe contar con técnicas analíticas de dosaje validadas.
- Los parámetros claves deben mantenerse dentro de los límites.

2.6 TIPOS DE VALIDACIÓN

2.6.1 Validación Prospectiva

Es la ejecución y documentación de un protocolo de prueba aprobado previamente, cuya finalidad es demostrar que un proceso opera según lo previsto, antes de autorizar la distribución del producto fabricado. La validación utiliza información generada durante todas las etapas de desarrollo del proceso.(3, 8, 11, 13)

Este tipo particular de validación normalmente tiene conexión con la introducción de nuevos productos farmacéuticos y su proceso de manufactura.

2.6.2 Validación Retrospectiva.

Es el establecimiento de un programa documentado acerca de un proceso que no ha sido validado en forma prospectiva, pero su producto se encuentra en el mercado, debido a que el proceso de fabricación se considera estable, ya que se sustenta en el análisis de datos de lotes que han sido elaborados con anterioridad. (3, 8, 11, 13)

Se elige la validación retrospectiva cuando la validación concurrente no constituye una opción realista. Con respecto a las pruebas analíticas es posible realizar esta validación cuando los valores de referencia, números de lote y cualquier cambio que afecte a los parámetros, se encuentre bien documentado.

2.6.3 Validación Concurrente.

Es un programa documentado que se basa en los datos obtenidos durante la ejecución efectiva de un proceso que ya se ha implementado o en el que se ha introducido alguna variación. En esta situación, los datos de validación se reúnen durante varios ciclos del proceso continuo y se evalúan para determinar si las operaciones del sistema, proceso o equipo se encuentran bajo control. (3, 8, 11, 13)

2.6.4 Revalidación.

Es la verificación funcional del sistema tras realizar un cambio sustancial del proceso de fabricación, cambio de equipo o de método de análisis. Estos cambios no deben afectar a los resultados en comparación con el método inicial. La revalidación se efectúa periódicamente y tiene como propósito fundamental constatar que el proceso se encuentra dentro de los límites especificados. (3, 8, 11, 13)

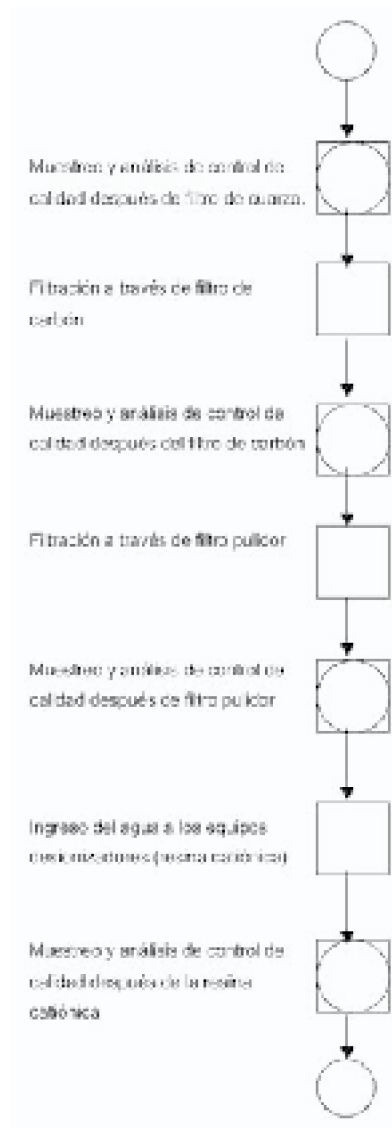
La validación se convierte en un sistema dinámico, actualizado y autocontrolado ya que el sistema se encuentra retroalimentado. Los lapsos para realizar las revalidaciones deben justificarse con base en las características del proceso de fabricación.

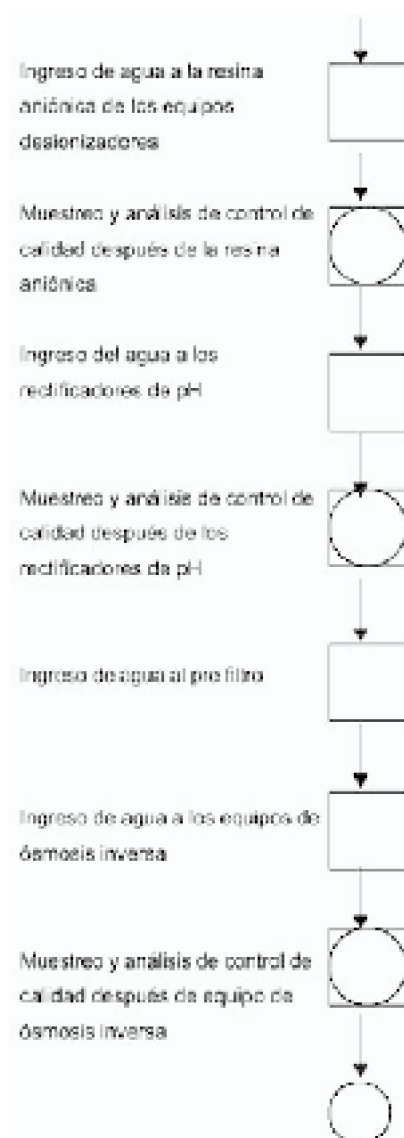
III. PARTE EXPERIMENTAL

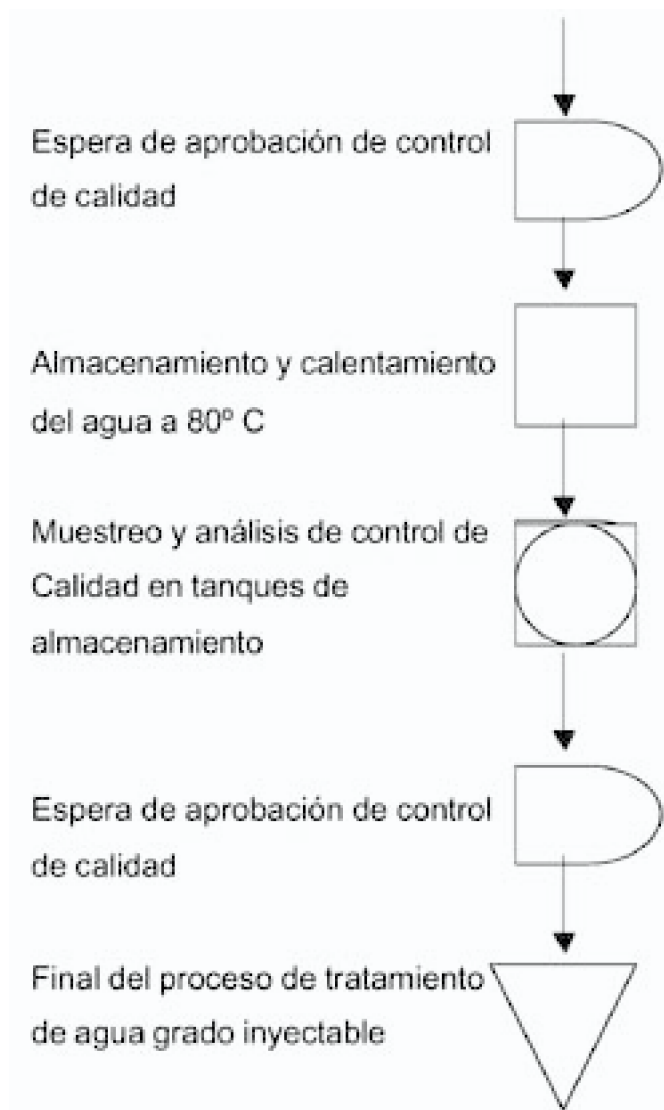
1. DATOS DEL PROCESO

1.1 DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO









Leyenda:



El diagrama del sistema de tratamiento de agua grado inyectable se encuentra en la sección Anexos-Anexo 03.

1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

El sistema de tratamiento de agua grado inyectable presenta las siguientes etapas:

1.2.1 Desinfección

El agua como materia prima (agua dura) es extraída de un pozo, el cual se encuentra fuera de la planta de tratamiento, por lo tanto el agua es transportada en camiones

cisternas hacia la planta aprox. cada 4 horas. Se realiza una desinfección del agua con cloro, el cual elimina la mayor parte de las bacterias, hongos, virus, esporas y algas presentes en el agua, después de un tiempo de reacción mínimo de 30 minutos. La concentración de cloro es verificada por análisis por el método de Ortotolidina.

Luego se siguen los siguientes pasos:

- Antes de vaciar el agua dura subterránea a la cisterna de ósmosis, se verifica la ausencia de cloro residual en el agua.
- Con la aprobación del agua dura se procede a descargar la cisterna aprox. 10 000 L., simultáneamente (adición directa) se agrega 150 mL de hipoclorito de sodio al 10%.
- Se verifica la cantidad de cloro residual que debe estar entre 0,6 y 1,5 ppm.

1.2.2 Filtración (Pre tratamiento)

La filtración de agua en sistemas de tratamiento tiene un propósito básico:

- Remoción de sólidos insolubles, alguno de los cuales son agregados al agua por varios componentes del sistema de tratamiento.

El agua es impulsada por las electrobombas y el tanque hidroneumático hacia el sistema de tratamiento atravesando los siguientes filtros:

Filtro de cuarzo

La función de este filtro es de detener las impurezas grandes (sólidos hasta 30 micras) que trae el agua al momento de pasar por las camas de cuarzo y quitarle la turbidez al agua, estos filtros se regeneran periódicamente dándoles un retrolavado a presión, para ir desalojando las impurezas retenidas al momento de estar filtrando.

Filtro de carbón

El carbón activado es un material natural que con millones de agujeros microscópicos atrae, captura y rompe moléculas de contaminantes presentes. Son fabricados en acero al carbón de alta eficiencia y recubrimiento interno de fibra de vidrio para evitar la corrosión de la carcasa. El agua pasa a columnas con Carbón Activado obteniendo eficiencia en la eliminación de cloro, sabores y olores característicos del agua de pozo, y una gran variedad de contaminantes químicos orgánicos categorizados como productos químicos dañinos de origen "moderno" tales como: pesticidas, herbicidas, metilato de mercurio e hidrocarburos clorinados.

Estos filtros se regeneran periódicamente, además se hace un retrolavado a presión, para ir desalojando las impurezas retenidas al momento de estar filtrando.

Filtro pulidor

La función de este filtro es de retener las impurezas pequeñas (sólidos hasta 5 micras). Los filtros pulidores son fabricados de poliéster de celulosa. Después de este paso se puede tener una agua brillante y cristalina.

1.2.3 Desionización

En esta etapa el agua pasa a través del equipo desionizador, el cual está conformado por resinas las cuales remueven los contaminantes dependiendo de sus cargas, así pues estas resinas tienen las siguientes funciones:

- Las resinas catiónicas remueven contaminantes como calcio y magnesio, que causan el sarro. Se regeneran usando hidróxido de sodio al 50%.
- Las resinas aniónicas se usan para desionización o desmineralización (nitrato, uranio). Se regenera usando ácido clorhídrico al 33%.

1.2.4 Obtención de Agua Grado Inyectable

Para este objetivo se utiliza el equipo de ósmosis inversa, su finalidad es retener en la membrana sales, bacterias y partículas mínimas separables. La ósmosis inversa es una tecnología en la cual el agua fluye a través de una membrana semipermeable de una solución de mayor concentración a una de menor concentración. La ósmosis inversa utiliza presión para invertir el flujo osmótico normal.

El agua que alimenta al sistema de ósmosis inversa (agua de ingreso) fluye sobre la superficie de la membrana, la presión hace que un porcentaje del agua pase a través de la membrana (agua producto), mientras que el agua remanente (agua de rechazo), alta en contaminantes, es enviada al drenaje. El movimiento de agua sobre la membrana la mantiene limpia, previniendo la acumulación de contaminantes que potencialmente pudiesen dañarla.

1.2.5 Almacenamiento

Existen 2 tanques (de acero inoxidable 316): tanque de 3500 L y de 1000 L. Los cuales reciben el agua proveniente de los equipos de ósmosis inversa. La finalidad es mantener el agua con todas las características de calidad inyectable que son exigidas para posteriormente utilizarla en la etapa de preparación del producto, además el agua se mantiene en constante circulación entre el tanque de calentamiento (1000 L) y el de almacenamiento (3500 L), para mantener el agua a 80° C.

1.3 DATOS DEL PRODUCTO

El agua grado inyectable es un tipo de agua que presenta características especiales, pues ésta es de una calidad superior al agua potable y purificada. La USP identifica varios grados de calidad para el agua por lo que debe ser continuamente evaluada. Para obtener este producto, el agua debe ser sometida a un tratamiento especial, el agua grado inyectable puede obtenerse por ósmosis inversa o por destilación del agua desmineralizada. Las características del agua grado inyectable propuestas por la USP XXV (12) son:

- Parámetros físicos: esta agua debe ser transparente, no debe presentar sabor ni olor.
- Parámetros químicos:

- pH entre 5,0 - 7,0 a $20 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$
- Conductividad de 1,3 $\mu\text{s}/\text{cm}$ como máximo a 25°C
- 0,0 ppm de cloro residual.
- Carbono orgánico total (TOC) < 0,5 ppm

- Parámetros microbiológicos:

- Esterilidad: estéril
- Endotoxinas bacterianas: < 0,25 EU/mL
- Recuento total de bacterias: < 10 UFC/100 mL
- Patógenos: Ausencia en 100 mL.

2. METODOLOGÍA EMPLEADA

Se elaboró un protocolo de validación, el cual tiene como soporte el informe técnico y el estudio estadístico. El protocolo divide el trabajo en 3 partes: calificación de instalación, calificación operativa y calificación funcional. No se realizó una calificación de diseño debido a que el sistema de tratamiento de agua ya se encontraba implementado en la compañía farmacéutica.

Se presenta un programa de calibración especificando la frecuencia de calibración, los límites de exactitud/precisión y acciones correctivas a ser tomadas cuando los instrumentos no se encuentran conforme a estos límites. El programa de calibración se encuentra detallado en la calificación operativa del de validación

Se elaboró un programa de muestreo el cual ha sido dividido en dos etapas. Este programa se encuentra detallado en la Calificación funcional del protocolo de validación y en la sección Anexos-Anexo 04.

2.1 MATERIALES

La descripción de los materiales se encuentra en la calificación de instalación del protocolo de validación.

- **Tuberías.** El acero inoxidable 316 es el material escogido debido a que es químicamente inerte, fácil de sanitizar y se usa sobre un amplio rango de temperatura. El cloruro polivinílico (PVC) es utilizado en sistemas de temperatura ambiente, por ejemplo en la salida de agua de las bombas. El acero inoxidable es el único material de tubería aceptado en sistemas de agua para inyección. Las tuberías de acero inoxidable fueron adecuadamente soldadas en los extremos y cada soldadura fue visualmente

inspeccionada y documentada.

- **Válvulas.** Se utiliza válvulas tipo bolas, aunque en sistemas de tratamiento de agua se puede utilizar otros tipos como: enrejado, mariposa y de diafragma. Sólo los polímeros de ozono inerte tales como teflón debe ser usado como válvulas asentadas en el sistema de procesamiento de agua con ozono. Las mismas restricciones sobre la elección del material de tubería también son aplicadas a las válvulas.
- **Filtros.** Los filtros deben ser apropiadamente conservados para mantener el sistema de tratamiento de agua eficientemente operativo y no convertirlo en una fuente de contaminación de endotoxinas y bacterias. Las bacterias no son destruidas por estos filtros por el contrario dentro de ellas se concentran. Ciertas bacterias tienen la capacidad de crecer en el interior de un filtro de membrana. También los filtros pueden dañarse por frecuentes o repentinos cambios en la presión del agua (agua golpeada)
- **Fajas y otras conexiones a la tubería de distribución.** El agua tratada debe ser transferida desde el sistema de tratamiento al punto de uso. Con frecuencia se utiliza electrobombas para este propósito, un intercambiador de calor y otros dispositivos también pueden ser usados periódicamente conectados a la tubería de distribución.

2.2 EQUIPOS

La descripción de los equipos se encuentra en la calificación de instalación del protocolo de validación.

- **Tanques de almacenamiento.** Todos los tanques han sido elaborados con acero inoxidable 316, éste es el material de elección utilizado para tanques de almacenamiento de agua, aunque ciertos tipos de resina son usados en sistemas de temperatura ambiente, la resistencia a la sanitización química debe ser verificada. Los tanques de almacenamiento deben ser desagüados considerando así fluctuaciones en los niveles de agua para prevenir un colapso.
- **Tanque de calentamiento.** En los sistemas de tratamiento de agua, ésta es tratada a 80° C para controlar el crecimiento microbiano y mantiene constantemente esta temperatura mientras está circulando a través de las tuberías que lo comunican con el tanque de almacenamiento. El agua para inyección USP con frecuencia es mantenida a 80°C todo el tiempo, mientras que los sistemas de agua que no requieren producir agua de aquella calidad son periódicamente calentados(diariamente) a tal temperatura, para sanitizar el tanque de almacenamiento, tuberías de distribución y válvulas.
- **Equipos desionizadores.** Los desionizadores usan resinas de intercambio iónico para remover partículas. Mezclas de lechos de desionizadores (conteniendo resinas de intercambio iónico y catiónico) son comúnmente utilizadas para dar al tratamiento del agua un final perfecto. Las resinas pierden su capacidad para remover partículas cargadas y deben ser periódicamente regeneradas usando soluciones concentradas de soda cáustica y ácido clorhídrico. Este tratamiento también sanitiza los lechos de resinas, los cuales como los lechos de carbón son una gran fuente para el crecimiento de bacterias cuando son inapropiadamente mantenidas.

- **Equipo de ósmosis inversa.** El equipo de ósmosis inversa usa altas presiones para invertir el flujo osmótico normal, tiene membranas que remueven sólidos disueltos. Estas membranas también requieren periódicos tratamientos químicos de sanitización para controlar el crecimiento bacteriano.
- **Electrobombas y Bomba de recirculación.** Estos equipos se encargan de mantener el agua en constante circulación para evitar la formación de capas mucosas (biocapas) al interior de la red de distribución y de los tanques.

2.3 DOCUMENTOS

2.3.1 LISTA DE PON'S RELACIONADOS CON LA VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AGUA GRADO INYECTABLE

Fecha	Número	Nombre	E	N° Rev	A	I	V/ NV
13.03.02	DT-002	Control y Supervisión del Mantenimiento de la Planta	X	2	X	X	V
12.01.02	DT-014	Operación del Sistema de Almacenamiento y Calentamiento del agua para inyectables	X	3	X	X	V
05.08.02	DT-028	Desviaciones en el Proceso Productivo	X	3	X	X	V
16.05.02	DT-029	Acciones Correctivas	X	3	X	X	V
05.08.02	DT-030	Autoinspecciones	X	3	X	X	V
08.04.02	DT-034	Control de Cambios	X	3	X	X	V
15.07.02	CC- 001	Limpieza y Sanitización del tanque de Almacenamiento (3500L)	X	3	X	X	V
16.07.02	CC-002	Limpieza de la Línea de Preparación y Envasado de las Sol. Parenterales	X	4	X	X	V
01.07.02	CC-003	Saneamiento Ambiental y Fumigación	X	3	X	X	V
15.07.02	CC-004	Sanitización del Tanque de 1000L	X	3	X	X	V
12.06.02	CC-018	Calibración y manejo del Conductímetro Orión Modelo 150	X	3	X	X	V
24.07.02	CC-029	Toma de Muestra para Microbiología en el Proceso Productivo	X	2	X	X	V
	CC-030	Control Microbiológico de superficies	X				
22.01.02	CC-032	Validación de la Limpieza de los Medios de Producción	X	3	X	X	V
16.07.02	CC-033	Promoción de Crecim. de Medios de Cultivo: Pruebas de Esterilidad	X	3	X	X	V
18.07.02	CC-034	Recuento Microbiológico total de aerobios y patógenos	X	2	X	X	V
03.07.02	CC-036	Muestreo de Agua para Análisis Microbiológico	X	2	X	X	V
03.07.02	CC-039	Muestreo de Agua para Análisis de Endotoxinas	X	2	X	X	V
15.04.03	CC-050	Controles en Proceso Planta Farma y Planta Medical	X	4	X	X	V
26.06.02	CC-052	Determinación de Endotoxinas Bacterianas Técnica LAL-GEL- CLOT	X	3	X	X	V
14.07.02	CC-063	Muestreo de Agua para Análisis Físico Químico	X	2	X	X	V
04.07.02	CC-065	Medidas Correctivas cuando los Controles en el Proceso del agua salen fuera de especificación	X	2	X	X	V
23.08.02	PF-003	Limpieza y Sanitización del tanque de Preparación por cambio de Producto	X	3	X	X	V
24.06.02	PF-011	Limpieza y Sanitización del Tanque Hidroneumático	X	3	X	X	V
14.05.02	PF-013	Funcionamiento del Equipo de Ósmosis Inversa	X	3	X	X	V

Validación de un sistema de tratamiento de agua grado inyectable

Fecha	Número	Nombre	E	N° Rev	A	I	V/ NV
15.05.02	PF-014	Regeneración Equipo Desionizador N° 1	X	3	X	X	V
22.06.02	PF-021	Esterilización de Filtros.	X	3	X	X	V
14.05.02	PF-024	Sanitización del Equipo de Osmosis Inversa	X	3	X	X	V
25.03.02	GP-006	Clorinación y Control diario de Cloro Residual en el agua dura de la Cisterna-Ósmosis	X	3	X	X	V
16.04.02	GP-007	Entrega, Reparación y Recepción de Equipos	X	3	X	X	V
26.04.02	GP-008	Limpieza y Sanitización de la Cisterna-Osmosis	X	3	X	X	V
21.05.02	GP-009	Limpieza y Sanitización del Filtro de Cuarzo	X	3	X	X	V
30.05.02	GP-010	Limpieza y Sanitización del Filtro de Carbón	X	3	X	X	V
18.06.02	GP-011	Limpieza y Sanitización de los Filtros Pulidores	X	3	X	X	V
31.05.02	GP-012	Sanitización del Equipo de Ósmosis Inversa	X	2	X	X	V
30.07.02	GP-014	Capacitación Permanente del personal Operario y técnico	X	3	X	X	V
08.01.02	GP-015	Capacitación al Nuevo Personal	X	3	X	X	V
16.07.02	MAN-001	Calibración de manómetros	X	2	X	X	V
16.07.02	MAN-003	Operación de compresora de aire "Ceccato"	X	3	X	X	V
16.07.02	MAN-004	Operación de compresora de aire "Aircoa"	X	3	X	X	V
16.07.02	MAN-005	Operación de Encendido de los Calderos	X	3	X	X	V
17.07.02	MAN-007	Operación de Grupo Electrónico	X	3	X	X	V
17.07.02	MAN-009	Limpieza de la Cisterna de Planta	X	3	X	X	V
18.07.02	MAN-012	Calibración de Pirómetros	X	3	X	X	V
20.07.02	MAN-016	Calibración de termocuplas utilizadas en la calificación de máquinas y equipos.	X	3	X	X	V
22.07.02	MAN-021	Determinación del Punto de Burbuja del Filtro de 0.45/0.2 µm	X	2	X	X	V
27.07.02	MAN-022	Neutralización del Agua Residual de la Regeneración	X	3	X	X	V
21.07.02	MAN-023	Calibración de Timer	X	3	X	X	V
16.07.02	MAN-027	Calibración de Termohigrómetros	X	1	X	X	V
24.07.02	MAN-028	Mantenimiento de Motores Eléctricos	X	3	X	X	V
23.07.02	MAN-029	Calibración de Conductímetros	X	3	X	X	V
23.07.02	MAN-030	Determinación del Punto de Burbuja del filtro Absoluto Hidrofóbico 0,2 µm	X	3	X	X	V
04.07.02	MAN-032	Registro de Temperatura y Humedad Relativa	X	3	X	X	V
25.07.02	MAN-040	Control de Filtros de Aire Comprimido	X	3	X	X	V
25.07.02	MAN-044	Generalidades para la calibración de Instrumentos	X	3	X	X	V
07.04.03	MAN-047	Manejo de la Seguridad Industrial	X		X	X	V

*MARCAR CON UN ASPA

E :.....Elaboración

Nº Rev.:.....Número de revisión

A :.....Aprobado

I :.....Implementado

V :.....Vigente

NV :.....No Vigente

DT :.....Dirección técnica

GC :.....Garantía de la calidad

GP :.....Gerencia de Producción

MAN :.....Mantenimiento

PF:.....Planta Farma

PM :.....Planta Medical

3. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

CONTENIDO DE PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

I. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

1. OBJETIVOS.
2. ALCANCE.
3. RESPONSABILIDAD.
4. CONEXIONES ÚTILES.
5. CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS.
6. INSTRUMENTACIÓN.
7. MATERIAL DE REPUESTO.

II. CALIFICACIÓN OPERATIVA

1. OBJETIVOS.
2. ALCANCE.
3. RESPONSABILIDAD.
4. PROGRAMA DE CALIBRACIÓN Y VERIFICACIÓN DE APARATOS E INSTRUMENTOS.
5. DESAFÍO ESPECÍFICO DE LOS EQUIPOS.

6. PROGRAMA DE MANTENIMIENTO
7. PROGRAMA DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN.
8. PROGRAMA DE CAPACITACIÓN.

III. CALIFICACIÓN FUNCIONAL

1. OBJETIVOS.
2. ALCANCE.
3. RESPONSABILIDAD.
4. PRUEBAS Y ENSAYOS REALIZADOS.
5. PROGRAMA DE MUESTREO.
6. DESAFÍO ESPECÍFICO DEL SISTEMA

IV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. GRÁFICAS DE CONTROL.
2. TIPOS DE GRÁFICAS DE CONTROL.
3. HISTOGRAMAS.
4. CAPACIDAD DE PROCESO.

V. INFORME TÉCNICO

I. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

1. OBJETIVOS:

Verificar que todos los equipos del sistema de tratamiento de agua grado inyectable han sido correctamente instalados de acuerdo a los planos e información escrita proporcionada por el fabricante.

2. ALCANCE:

Deberá efectuarse en el momento de la instalación, modificación o cambio de ubicación.

3. RESPONSABILIDAD:

- La persona que supervisa la instalación efectuará la certificación y registrará los datos.
- El Ingeniero encargado verificará los registros y redactará el informe.
- El departamento de Garantía de la Calidad examinará y aprobará el protocolo e informe de Certificación de Instalación.

4. CONEXIONES ÚTILES

4.1 VAPOR DE PLANTA

Fuente: 2 calderas de 100 BHP c/u

Tipo: Horizontal

Presión: 100 PS

Calidad: vapor saturado limpio

Resultado: conforme

Aditivos:

Preven 2[®]: antioxidante tipo A, compuesto a base de sulfito de sodio. La dosificación está en base a la temperatura del agua de ingreso a la caldera. La dosificación es de 8 g de Preven 2 por m³ de agua para 1 ppm de O₂ presente.

Polyven[®]: copolímero orgánico sintético de alto poder dispersante, impide las incrustaciones de las sales de calcio, magnesio y hierro. La dosificación es de 1 a 25 g/m³ dependiendo del nivel de dispersión, grado de incrustación y calidad del agua de alimentación.

Las calderas alimentan de vapor al tanque de calentamiento, el cual está provisto de chaqueta de calentamiento. Las calderas son equipos especialmente diseñados para generar vapor, calientan el agua de alimentación, la cual ha sido previamente tratada para evitar contaminación de esta manera producen vapor limpio a cierta presión.

4.2 CONEXIÓN ELÉCTRICA

Fuente: Externa

Voltaje: 10 000 V, existe transformadores que bajan el voltaje a 220 V.

Conexiones: Cables apropiadamente instalados

Resultado: Conforme.

4.3 AIRE COMPRIMIDO

Fuente: 3 compresoras de aire tipo tornillo que presentan tanque de almacenamiento incorporado, además presentan un filtro para agua y otro para partículas, con un sistema incorporado para el secado de aire. El aceite es eliminado a través de un purgador automático.

El aire filtrado y seco alimenta al tanque hidroneumático.

Presión: 110 – 120 PSI.

Calidad: Aire filtrado y seco.

5. CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS:

5.1 CISTERNA DE ALMACENAMIENTO

Existe 1 cisterna de concreto pulido de 22 m³ (sin pintura epóxica), la cual está conectada a las bombas A y B. Debajo de la tapa de punto de ingreso existe una malla de nylon como medida de seguridad, la cual evita el ingreso de agentes extraños.

Las dimensiones de la cisterna son:

Largo = 2,45 m

Ancho = 2,50 m

Alto = 3,60 m

Se hicieron las siguientes verificaciones:

Ítem	Verificación	Resultados	Observaciones
1	Estado de las paredes	Conforme	
2	Estado del piso	Conforme	
3	Estado del techo	Conforme	
4	Estado de la tapa del punto de ingreso	Conforme	Tapa de fierro

5.2 ELECTROBOMBA DE AGUA

Existe 2 electrobombas de agua tipo vertical, las cuales se conectan a la cisterna de almacenamiento y cuya función es impulsar el agua hacia el tanque hidroneumático.

Los datos de la electrobomba son:

Bomba 1

Marca: G & L

Modelo: 2SVB 1 J5LO

Potencia: 5 HP

Velocidad: 3500 RPM

Bomba 2

Marca: Lowara

Modelo: SV413 F406T

Potencia: 5 HP

Velocidad: 3520 RPM

Se hicieron las siguientes verificaciones:

Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
1	Anclaje de la electrobomba	Conforme	
2	Estado de la tubería de Succión	Conforme	Ø 2 " Fierro galvanizado
3	Estado de la válvula de pie	Conforme	
4	Estado de la tubería de Descarga	Conforme	Ø 1 " Acero inoxidable
5	Estado de la válvula de Descarga	Conforme	
6	Estado de la válvula check	Conforme	
7	Instalación eléctrica	Conforme	
8	Estado del interruptor	Conforme	
	ON / OFF		

5.3 TANQUE HIDRONEUMÁTICO

Existe un tanque hidroneumático instalado antes del filtro de cuarzo. Este tanque se encarga de alimentar con agua al sistema a una determinada presión.

Los datos del tanque son:

Material: Fierro

Presión de carga: 80 PSI

Dimensiones:

Ø = 1,0 m

H = 2,40 m

Se hicieron las siguientes verificaciones:

Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
1	Anclaje del tanque	Conforme	
2	Estado de lacarcaza del tanque	Conforme	
3	Estado de la línea de ingreso de agua	Conforme	Ø 1 " Acero Inoxidable
4	Estado de la línea de salida de agua	Conforme	Ø 1 " Fierro
5	Estado del preóstato	Conforme	
6	Estado de la válvula de Seguridad	Conforme	
7	Estado del manómetro	Conforme	MPRE – 01

5.4 FILTRO DE CUARZO

El filtro de cuarzo está instalado después del tanque hidroneumático y antes del filtro de carbón.

Los datos del filtro son:

Material de filtración: Arena sílica, cuarzo y antracita.

Material del tanque: Fierro recubierto externamente con pintura epóxica e internamente con fibra de vidrio.

Dimensiones: Ø = 0.53 m, H = 1.50 m

Se hicieron las siguientes verificaciones:

Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
1	Anclaje del filtro	conforme	
2	Estado de la carcaza	conforme	
3	Estado del tablero de control	conforme	
4	Estado de la línea de ingreso de agua	conforme	Ø 2 " PVC
5	Estado de la línea de salida de agua	conforme	Ø 2 " PVC
6	Estado de los manómetros	conforme	MPRE-02 MPRE-03
7	Volumen de material de filtracin	conforme	200 Kg

5.5 FILTRO DE CARBÓN

El filtro de carbón está instalado después del filtro de cuarzo y antes de los filtros pulidores. Presenta un solo filtro de carbón en línea.

Los datos del filtro son:

Material de filtración: Carbón activado.

Material del tanque: Fierro recubierto externamente con pintura epóxica e internamente con fibra de vidrio.

Dimensiones: Ø = 0.53 m, H = 1.50 m

Capacidad : 3000 L/hora

Se hicieron las siguientes verificaciones:

Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
1	Anclaje del filtro	conforme	
2	Estado de la carcaza	conforme	
3	Estado de la empaquetadura y pernos de la tapa	conforme	
4	Estado del tablero de Control	conforme	
5	Estado de la línea de ingreso de agua	conforme	Ø 2 " PVC
6	Estado de la línea de salida de agua	conforme	Ø 2 " PVC
7	Estado de los Manómetros	conforme	MPRE-03 MPRE-04
8	Volumen de carbón	conforme	80 Kg

5.6 FILTROS PULIDORES

El filtro pulidor está instalado antes de los equipos desionizadores de agua.

Los datos del filtro son:

Material de filtración: 9 filtros de poliéster de celulosa de 5 µm de tamaño de poro.

Capacidad: 3000 L/hora

Material del tanque: Fierro recubierto externamente con pintura epóxica e internamente con fibra de vidrio.

Dimensiones: Ø = 0.33 m, H = 0.80 m

Se hicieron las siguientes verificaciones:

Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
1	Anclaje del filtro	Conforme	
2	Estado de la carcaza	Conforme	
3	Estado de la empaquetadura y pernos de la tapa	Conforme	
4	Estado de los elementos filtrantes	Conforme	9 elementos de Ø 2 " x L 20"
5	Estado de la línea de ingreso de agua	Conforme	Ø 2 " PVC
6	Estado de la línea de salida de agua	Conforme	Ø 2 " PVC
7	Estado de los manómetros	Conforme	MPRE-04 MPRE-05

5.7 DESIONIZADOR DE AGUA N° 1

El equipo desionizador consta de 2 columnas de intercambio iónico (catiónica y aniónica) además de un panel de control.

Los datos del equipo son:

Marca: Osmonic

Capacidad: 7000-9000 Gln / regeneración.

Material de Carcaza:Fibra de vidrio

Presión: 56-72 PSI

Dimensiones:

Catiónica: Ø = 0.6 m, H = 1,7 m. Monoplus S100 (Lewatit)

Aniónica: Ø = 0.6 m, H = 1.7 m. Monoplus M600 (Lewatit)

Se hicieron las siguientes verificaciones:

Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
	Columna catiónica		
1	Anclaje del tanque	Conforme	
2	Estado de la carcaza del tanque	Conforme	
3	Estado de la línea de ingreso de agua	Conforme	Ø 1 1/2 " PVC
4	Estado de la línea de salida de agua	Conforme	Ø 1 1/2 " PVC
5	Estado de las válvulas	Conforme	
6	Nivel de las resinas	Conforme	10 PIES ³

Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
	Columna Aniónica		
1	Anclaje del tanque	conforme	
2	Estado de la carcaza del tanque	conforme	
3	Estado de la línea de ingreso de agua	conforme	Ø 1 1/2 " PVC
4	Estado de la línea de salida de agua	conforme	Ø 1 1/2 " PVC
5	Estado de las válvulas	conforme	
6	Nivel de las resinas	conforme	10 PIES ³

Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
	Panel de control		
1	Estado del conductímetro	conforme	
2	Estado del electrodo	conforme	
3	Estado de los switches del tablero de control	conforme	
4	Estado de las luces indicadoras	conforme	
5	Estado de la línea de ingreso de agua	conforme	Ø 2 " PVC
6	Estado del manómetro	conforme	MPRE-06
7	Estado de la línea de salida de agua	conforme	Ø 2 " PVC
8	Estado de la línea de ingreso de ácido	conforme	Ø 1/2 " PVC
9	Estado de la línea de ingreso de soda	conforme	Ø 1/2 " PVC
10	Estado de las válvulas	conforme	
11	Estado de la caja de control de la columna catiónica	conforme	
12	Estado de la caja de control de la columna aniónica	conforme	

5.8 DESIONIZADOR DE AGUA N° 2

El equipo desionizador consta de 2 columnas de intercambio iónico (Catiónica y aniónica) además de un panel de control.

Los datos del equipo son:

Marca: Osmonic

Capacidad: 7000-9000 Gln / regeneración

Material de la Carcaza:Fibra de vidrio

Presión: 56-72 PSI

Dimensiones: Catiónica : Ø = 0.6 m, H = 1,7 m

Aniónica: Ø = 0.6 m, H = 1.7 m

Resina catiónica: Monoplus S100 (Lewatit)

Resina aniónica: Monoplus M600 (Lewatit)

Se hicieron las siguientes verificaciones:

Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
	Columna catiónica		
1	Anclaje del tanque	Conforme	
2	Estado de la carcaza del tanque	Conforme	
3	Estado de la línea de ingreso de agua	Conforme	Ø 1 1/2 " PVC
4	Estado de la línea de salida de agua	Conforme	Ø 1 1/2 " PVC
5	Estado de las válvulas	Conforme	
6	Nivel de las resinas	Conforme	10 PIES ³

Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
	Columna Aniónica		
1	Anclaje de tanque	conforme	
2	Estado de la carcaza del tanque	conforme	
3	Estado de la línea de ingreso de agua	conforme	Ø 1 1/2 " PVC
4	Estado de la línea de salida de agua	conforme	Ø 1 1/2 " PVC
5	Estado de las válvulas	conforme	
6	Nivel de las resinas	conforme	10 PIES ³

Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
	Panel de control		
1	Estado del conductímetro	conforme	
2	Estado del electrodo	conforme	
3	Estado de los switches del tablero de control	conforme	
4	Estado de las luces indicadoras	conforme	
5	Estado de la línea de ingreso de agua	conforme	Ø 2 " PVC
6	Estado del manómetro	conforme	MPRE-06
7	Estado de la línea de salida de agua	conforme	Ø 2 " PVC
8	Estado de la línea de ingreso de ácido	conforme	Ø 1/2 " PVC
9	Estado de la línea de ingreso de soda	conforme	Ø 1/2 " PVC
10	Estado de las válvulas	conforme	
11	Estado de la caja de control de la columna catiónica	conforme	
12	Estado de la caja de control de la columna aniónica	conforme	

5.9 RECTIFICADOR DE pH

El rectificador de pH está instalado después de los desionizadores y antes del equipo de ósmosis. Consta de 1 columna de intercambio iónico de lecho mixto, un medidor de resistencia de agua y medidor de volumen de agua producida.

Los datos del equipo son:

Material de carcaza: Acero inoxidable 316

Nivel de resina: 1,50 m

Dimensiones: Ø = 0.60 m, H = 1.70 m

Se hicieron las siguientes verificaciones:

Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
1	Anclaje del tanque	conforme	
2	Estado de la carcaza del Tanque	conforme	
3	Estado de la línea de Ingreso de agua	conforme	Ø 2" PVC
4	Estado de la caja de Control	conforme	
5	Estado de la línea de salida de agua	conforme	Ø 2" PVC
6	Estado del medidor de resistencia de agua	conforme	
7	Estado del medidor de volumen de agua producida	conforme	

5.10 EQUIPO DE ÓSMOSIS INVERSA N° 1

El equipo de Ósmosis Inversa está instalado en la parte interna de la planta (área de preparación), con un punto de salida de agua hacia el tanque de almacenamiento. Presenta un prefiltro el cual está instalado en la línea de ingreso de agua.

Los datos del equipo son:

I Ósmosis inversa

Marca: Millipore

Modelo: 2000

Presenta 6 membranas de acetato de celulosa.

Capacidad: 30 L/min.

Pre Filtro

Marca: Millipore

Material carcaza: Acero inoxidable

Presenta 3 filtros de éster de celulosa de 0.2 µm de tamaño de poro.

Material: Acero inoxidable

Se hicieron las siguientes verificaciones:

Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
	Pre filtro		
1	Estado de la carcaza del tanque	Conforme	
2	Estado del manómetro	Conforme	MPRE-08
3	Estado de la línea de Ingreso de agua		Ø 1" AceroInoxidable
4	Estado de la línea de salida de agua	Conforme	Ø 1" Acero Inoxidable
5	Estado de los elementos Filtrantes	Conforme	Ø 2 1/2", L: 30"
Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
	Ósmosis inversa		
1	Anclaje del equipo de Ósmosis	Conforme	
2	Instalación de las bombas	Conforme	
3	Instalación de las Membranas		
4	Estado del tablero de Control	Conforme	
5	Estado de los Amperímetros	Conforme	
6	Estado del horómetro	Conforme	
7	Estado de los medidores de caudal	Conforme	marca: Bluewhite modelo: F-550
8	Estado de los manómetros	Conforme	
9	Instalación eléctrica	Conforme	
10	Estado de la línea de ingreso de agua	Conforme	Ø 1 1/2" PVC
11	Estado del manómetro	Conforme	MPRE-09
12	Estado de la línea de salidade agua producto	Conforme	Ø ¾ " Acero inoxidable
13	Estado de la línea de salida de agua rechazo	Conforme	Ø 1 " PVC

5.11 EQUIPO DE ÓSMOSIS INVERSA N° 2

Los datos de equipo son:

Ósmosis inversa

Marca: US FILTER

Modelo: MC 10

Material: Acero inoxidable y PVC

Presenta 3 membranas de acetato de celulosa

Capacidad: 16 L/min.

Pre Filtro

Marca: Culligan

Material carcaza: Acero inoxidable

Modelo: FGX 180 - 3.3

Presenta 3 filtros de éster de celulosa de 0.2 .µm de tamaño de poro.

Se hicieron las siguientes verificaciones:

Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
	Pre filtro		
1	Estado de la carcaza del tanque	conforme	
2	Estado del manómetro	conforme	MPRE-08
3	Estado de la línea de ingreso de agua		Ø 1 1/2" PVC
4	Estado de la línea de salida de agua	conforme	Ø 1 1/2" PVC
5	Estado de los elementos filtrantes	conforme	Ø 2 1/2", L: 30"Filmtec RO-4040-FF

Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
	Ósmosis inversa		
1	Anclaje del equipo de ósmosis	conforme	
2	Instalación de las bombas	conforme	
3	Instalación de las membranas	conforme	
4	Estado del tablero de control	conforme	
5	Estado de los amperímetros	conforme	
6	Estado del horómetro	conforme	
7	Estado de los medidores de caudal	conforme	Marca: Bluewhite modelo: F-400
8	Estado de los manómetros	conforme	
9	Instalación eléctrica	conforme	
10	Estado de la línea de ingreso de agua	conforme	Ø 1 1/2" PVC
11	Estado del manómetro	conforme	MPRE-09
12	Estado de la línea de salida de agua producto	conforme	Ø 3/4" Acero Inoxidable
13	Estado de la línea de salida de agua rechazo	conforme	Ø 1 " PVC

5.12 TANQUE DE ALMACENAMIENTO

Su finalidad es recibir el agua que producen los equipos de ósmosis 1 y 2 para intercambiar constantemente el agua con el tanque de calentamiento, por último envía el agua al tanque de preparación.

Los datos del equipo son:

Capacidad: 3500 L

Localización: Sala de almacenamiento de agua grado inyectable (sección preparación)

Modelo: TK-37

Tanque de forma cilíndrica colocado horizontalmente.

Se realizaron las siguientes verificaciones:

Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
1	Estado de abrazadera del punto de ingreso	Conforme	Acero inoxidable
2	Estado de las superficies internas del tanque	Conforme	
3	Estado de la válvula de ingreso de agua desde ósmosis	Conforme	Válvula de bolas de acero inoxidable 316
4	Estado de la válvula de ingreso de agua desde el tanque de calentamiento	Conforme	Válvula de bolas de acero inoxidable 316
5	Estado de la válvula de salida de agua hacia el tanque de calentamiento	Conforme	
6	Estado de la válvula de salida de agua hacia el tanque de preparación	Conforme	

5.13 TANQUE DE CALENTAMIENTO

Su finalidad es recibir el agua del tanque de almacenamiento y calentarla ya que está provista de una chaqueta de calentamiento, la cual es alimentada por el vapor producido por las calderas.

Los datos del equipo son:

Capacidad: 1000 L

Localización: Sala de almacenamiento de agua grado inyectable (sección preparación)

Modelo: TK-10

Tanque de forma cilíndrica colocado en forma vertical.

Se verifica la temperatura con un pirómetro calibrado.

Se realizaron las siguientes verificaciones:

Ítem	Verificación	Resultados	Observaciones
1	Estado de la tapa del punto de ingreso	Conforme	
2	Estado de las superficies internas del tanque	Conforme	
3	Estado de la válvula de ingreso de agua desde el tanque de almacenamiento	Conforme	válvula de bolas de acero inoxidable 316
4	Estado de la válvula de salida de agua hacia el tanque de almacenamiento	Conforme	válvula de bolas de acero inoxidable 316
5	Estado de la chaqueta de calentamiento	Conforme	
6	Estado del pirómetro	Conforme	

5.14 BOMBA DE RECIRCULACIÓN

Su finalidad es impulsar el agua del tanque de almacenamiento hacia el tanque de preparación y realizar la recirculación entre el tanque de almacenamiento y el tanque de calentamiento.

Los datos del equipo son:

Marca: Hilge

Potencia: 5 HP

Modelo: D – 6501

Velocidad: 3450 RPM

No presenta válvula de alivio.

Caudal: 150 L/min.

Se hicieron las siguientes verificaciones:

Ítem	Verificación	Resultado	Observaciones
1	Anclaje de bomba	Conforme	
2	Estado de la tubería de Succión	Conforme	Ø 1 ¼" acero inoxidable
3	Estado de la válvula de pie	Conforme	
4	Estado de la tubería de Descarga	Conforme	Ø ¾"acero inoxidable
5	Estado de la válvula de Descarga	conforme	
6	Instalación eléctrica	conforme	
7	Estado del interruptor	conforme	

5.15 MATERIALES EN CONTACTO CON EL PRODUCTO

Se realizaron las siguientes verificaciones:

Ítem	Verificación	Resultados	Observaciones
1	Tuberías de distribución	Conforme	acero inoxidable 316
2	Válvulas	Conforme	De bolas, acero inoxidable 316
3	Juntas de tapas, de válvulas, tanques.	Conforme	acero inoxidable 316
4	Filtros, mangueras	Conforme	Manguera de PVC

6. INSTRUMENTACIÓN

6.1 Conductímetros

Se usa para determinar la conductividad del agua en proceso.

Localización: Se encuentran distribuidos en línea, en los equipos desionizadores 1 y 2, equipos de ósmosis 1 y 2 y antes de ingresar a los tanques de almacenamiento.

La información de estos equipos se encuentra detallada en el programa de calibración, calificación operativa.

6.2 Pirómetro

Se usa para controlar la temperatura a la cual se desea calentar el producto.

Se realizaron las siguientes verificaciones:

Fabricante: Autonics

Modelo: T24H

Rango de Operación efectiva: 0° - 100° C

Localización: Área de Preparación (tanque de calentamiento)

6.3 Termocupla

Se usa para medir la temperatura a la cual se encuentra el agua dentro del anillo de recirculación.

Se realizaron las siguientes verificaciones:

Fabricante: Rindesa

Modelo: Tipo JPtL

Rango de Operación efectiva: -199,9° – 199,9°C

Localización: Dentro del tanque de 3500 litros.

6.4 Manómetros

Se usa para medir la presión, la cual se está generando en ciertos equipos.

Se realizaron las siguientes verificaciones:

Localización: En cada equipo que se encuentra en línea.

Rango: 0 – 100 PSI

Rango de Operación efectiva: 60-80 PSI

La información de estos equipos se encuentra detallada en el programa de calibración, calificación operativa.

6.5 Potenciómetro

Se usa para medir el pH del agua en proceso.

Se realizaron las siguientes verificaciones:

Fabricante: Mettler Toledo

Modelo: MP 230

Rango: 0,0 – 14,0

Localización: Sección de análisis físico químico.

Departamento de Control de Calidad.

7. MATERIAL DE REPUESTO

- Válvulas de acero inoxidable.
- Uniones de bomba.
- Disco de ruptura. (Válvulas de seguridad)
- Juntas.

II. CALIFICACIÓN OPERATIVA

1. OBJETIVO

Determinar que el sistema / equipo opera de acuerdo con las especificaciones, registrar toda la información para demostrar que funciona según lo previsto.

2. ALCANCE

Se realiza después de la instalación, modificación o cambios de ubicación y después de haber efectuado la calificación de la instalación.

3. RESPONSABILIDAD

- La persona encargada de operar el sistema / equipo efectuará la calificación y registrará los datos.
- El supervisor vigilará el estudio, verificará que los registros estén completos, redactará el informe de desviaciones y el informe de calificación operativa.
- El departamento de garantía de calidad examinará y aprobará el protocolo y el informe de calificación operativa.

4. PROGRAMA DE CALIBRACIÓN Y VERIFICACIÓN DE EQUIPOS E INSTRUMENTOS

4.1 CALIBRACIÓN Y VERIFICACIÓN DE APARATOS E INSTRUMENTOS

Se realizaron las siguientes calibraciones y verificaciones:

Aparato / Instrumento	Código	Resultado	Observación
1 Caldero 1	MPRE-35	Conforme	Verificación mensual realizada por terceros
2 Caldero 2	MPRE-36	Conforme	Verificación mensual realizada por terceros
3 Electrobomba 1	MPRE-33	Conforme	Verificación mensual
4 Electrobomba 2	MPRE-34	Conforme	Verificación mensual
5 Tablero de control para Tanque hidroneumático	MPRE-15	Conforme	Verificación Trimestral
6 Manómetro 1 de tanque Hidroneumático	MPRE-03	Conforme	Calibración semestral verificación mensual
7 Manómetro 2 de tanque Hidroneumático	MPRE-04	Conforme	Calibración semestral verificación mensual
8Preóstato de tanque hidron.	MPRE-16	Conforme	Verificación mensual
9 Tablero de control par filtro de cuarzo	MPRE-17	Conforme	Verificación Trimestral
10 Manómetro 1 de filtro de Cuarzo	MPRE-05	Conforme	Calibración Semestral
11 Manómetro 2 de filtro de Cuarzo	MPRE-06	Conforme	Calibración Semestral
12 Tablero de control para filtro de carbón	MPRE-18	Conforme	Verificación Trimestral
13 Manómetro 1 de filtro de Carbón	MPRE-07	Conforme	Calibración Semestral
14 Manómetro 2 de filtro de Carbón	MPRE-08	Conforme	Calibración Semestral
15 Manómetro 1 de filtro Pulidor	MPRE-09	Conforme	Calibración Semestral
16 Manómetro 2 de filtro pulidor	MPRE-10	Conforme	Calibración semestral
17 Conductímetro del desionizador 1	MPRE-38	Conforme	Calibración bimestral
18 Manómetro de desionizador 1	MPRE-11	Conforme	Calibración semestral
19 Tablero de control de columna Catiónica Desionizador 1	MPRE-19	Conforme	Verificación trimestral
20 Tablero de control de columna Aniónica Desionizador 1	MPRE-20	Conforme	Verificación trimestral
21 Conductímetro del desionizador 2	MPRE-39	Conforme	Calibración bimestral
22 Manómetro de desionizador 2	MPRE-12	Conforme	Calibración semestral
23 Tablero de control de columna catiónica Desionizador 2	MPRE-21	Conforme	Verificación trimestral
24 Tablero de control de columna aniónica Desionizador 2	MPRE-22	Conforme	Verificación Mensual
25 Tablero de control de rectificador de agua	MPRE-23	Conforme	Verificación Trimestral
26 Medidor de consumo de agua de rectificador de pH	MPRE-30	Conforme	Verificación Trimestral
27 Medidor de volumen de agua producida por rectificador de agua	MPRE-31	Conforme	Calibración Semestral

Aparato / Instrumento	Código	Resultado	Observación
28 Manómetro del equipo de ósmosis inversa	MPRE-13	Conforme	Verificación Mensual
29 Bomba del equipo de ósmosis inversa	MPRE-14	Conforme	Verificación Mensual
30 Tablero de control de equipo de ósmosis inversa	MPRE-24	Conforme	Calibración bimestral
31 Amperímetro de equipo de ósmosis inversa	MPRE-32	Conforme	Calibración bimestral
32 Horómetro de equipo de ósmosis inversa	MPRE-33	Conforme	Verificación mensual
33 Medidor de caudal de equipo de ósmosis inversa	MPRE-34	Conforme	Verificación mensual
34 Chaqueta de calentamiento	MPRE-35	Conforme	Calibración semestral
35 Pirómetro	MPRE-36	Conforme	Calibración semestral

4.1.1 Calibración de manómetros

Se utilizó como patrón un manómetro de deformación elástica.

Rango: 0-11 BAR / 0-160 PSI.

División de escala: 0,1 BAR / 1,0 PSI

Empresa calibradora: Indecopi

Marca: Bodothem, Holanda

Máximo error: $\pm 4\%$

Certificado de calibración: LFP-327-2003.

Manómetro	Manómetro	Lectura	Error
Calibrado	Patrón (PSI)	(PSI)	(%)
1. De tanque hidroneumático	20	20	0,0
2. De filtro de cuarzo	40	40	0,0
3. De filtro de carbón	61	60	1,0
4. De filtros pulidores	82	80	2,0
5. De desionizador N° 1	102	100	2,0
6. De desionizador N° 2	102	100	2,0
7. De Equipo de ósmosis inversa 1	80	80	0,0
8. De equipo de ósmosis inversa 2	60	60	0,0
9. De tanque de calentamiento	80	80	0,0

4.1.2 Calibración de Pirómetro

Se utilizó un termómetro de indicación digital.

Rango: -210° a 1195°C

Marca: Commtest instruments, Nueva Zelanda.

Modelo: MMS3000-T6V4

Máximo error: $\pm 2\%$

Empresa calibradora: Indecopi

Resolución: $0,1^{\circ}\text{C}$

Elemento sensor: Seis termopares (termocuplas) tipo "J"

Certificado de calibración: LT-260-2003

Patrón	A Calibrar	Error
($^{\circ}\text{C}$)	($^{\circ}\text{C}$)	($^{\circ}\text{C}$)
35,3	35	0,3
79,6	80	- 0,4
118,8	118	0,8

4.1.3 Calibración de Conductímetros.

Se utilizó como patrón el siguiente conductímetro.

Marca: Orion

Modelo: 151

Rango: 0-2000 $\mu\text{s}/\text{cm}$

Empresa calibradora: Epaslab S.A.

Certificado de calibración: 0123-03

Conductímetro	Conductímetro	Lectura	Error
Calibrado	Patrón ($\mu\text{s}/\text{cm}$)	($\mu\text{s}/\text{cm}$)	(%)
1. De Desionizador N° 1	9,0	8,5	0,5
2. De Desionizador N° 2	9,4	9,0	0,4
3. De Equipo de ósmosis inversa 1	0,7	0,7	0,0
4. De equipo de ósmosis inversa 2	0,7	0,7	0,0
5. De ingreso al tanque de almacenamiento de 3500 L	0,5	0,5	0,0

4.1.4 Calibración de Potenciómetro

Los datos del potenciómetro calibrado son los siguientes:

Marca: Mettler Toledo

Máximo error: $\pm 1\%$

Empresa calibradora: Epaslab S.A

Serie: MP 230

Rango de medida: 0,00 - 14,00

.Certificado de calibración: 0124-03

5. DESAFÍO ESPECÍFICO DE LOS EQUIPOS.

5.1 PRUEBAS EN CONDICIONES NORMALES

5.1.1 ELECTROBOMBA DE AGUA

Verificaciones del mes de enero:

Descripción	Resultados	Observaciones
Nivel de calentamiento	Conforme	Calentamiento Normal
Operación de tablero de control	Conforme	Verificación Mensual

Medición de parámetros: Promedio durante la primera semana de enero

Descripción	Especificación	Resultado
Corriente eléctrica (A)	13,6	8,5
Velocidad de giro (rpm)	3500	3460

5.1.2 TANQUE HIDRONEUMÁTICO

Verificaciones: Durante el mes de enero

Descripción	Resultado	Observaciones
Operación del manómetro	Conforme	Calibrado en Dic. 2002
Operación del preóstat	Conforme	Verificación mensual

5.1.3 FILTRO DE CUARZO

Verificaciones: Durante el mes de enero

Descripción	Resultado	Observaciones
Operación de filtro	Conforme	Verificación mensual
Operación de los manómetros	Conforme	Calibrado en dic. 2002
Sanitización del filtro	Conforme	mensualmente

Descripción	Especificación	Resultado
Capacidad de filtración	3000 L/hora	2980 L/hora

5.1.4 FILTRO DE CARBÓN ACTIVADO

Verificaciones: Durante el mes de enero

Descripción	Resultado	Observaciones
Operación del filtro	Conforme	Verificación quincenal
Operación de los manómetros	Conforme	Calibrado en dic. 2002
Sanitización del filtro	Conforme	Quincenalmente

Descripción	Especificación	Resultado
Capacidad de filtración	3000 L/hora	2980 L/hora

5.1.5 FILTROS PULIDORES

Verificaciones: Durante el mes de enero

Descripción	Resultado	Observaciones
Operación del filtro	Conforme	Verificación quincenal
Operación de los manómetros	Conforme	Calibrados en dic. 2002
Sanitización del filtro	Conforme	Quincenal

Descripción	Especificación	Resultado
Capacidad de filtración	3000 L/hora	2980 L/hora

5.1.6 DESIONIZADOR DE AGUA N° 1

Verificaciones: Durante el mes de enero

Descripción	Resultado	Observaciones
Operación del Desionizador	Conforme	Verificación mensual
Operación del Conductímetro	Conforme	Verificación mensual
Operación de caja de control de columna catiónica	Conforme	Verificación Trimestral
Operación de caja de control de columna aniónica	Conforme	Verificación Trimestral

Descripción	Resultado	Observaciones
Operación del manómetro	Conforme	Calibrado en dic. 2002
Regeneración de columna catiónica	Conforme	Consumo de ácido = 90 a 100 Kg
Regeneración de columna aniónica	Conforme	Consumo de soda = 120 a 140 Kg

Descripción	Especificación	Resultado
Rendimiento de desionizador (Gln)	10 000 Glns.	7000 a 9000 Glns.de agua / regeneración

5.1.7 DESIONIZADOR DE AGUA N° 2

Verificaciones: Durante el mes de enero

Descripción	Resultado	Observaciones
Operación de desionizador	Conforme	Verificación mensual
Operación de Conductímetro	Conforme	Verificación mensual
Operación de caja de control de columna catiónica	Conforme	Verificación trimestral
Operación de caja de control de columna aniónica	Conforme	Verificación mensual
Operación de manómetro	Conforme	Calibrado Dic. 2002
Regeneración de columna Catiónica	Conforme	Consumo de ácido =100 a 110 Kg
Regeneración de columna Aniónica	Conforme	Consumo de soda =120 a 140 Kg

Descripción	Especificación	Resultado
Rendimiento de desionizador (Gln)	10 000 Glns.	7000 a 9000 Glns. de agua/regeneración

5.1.8 RECTIFICADOR DE pH

Verificaciones: Durante el mes de enero

Descripción	Resultado	Observaciones
Operación del rectificador	Conforme	Verificación mensual
Operación caja de control	Conforme	Verificación mensual
Operación de medidor de consumo de agua	Conforme	Verificación mensual trimestral
Regeneración de rectificador	Conforme	Consumo de ácido = 70 Kg

5.1.9 EQUIPO DE ÓSMOSIS INVERSA 1

Verificaciones: Durante el mes de enero

Descripción	Resultado	Observaciones
Operación del pre filtro	Conforme	Verificación quincenal
Operación del manómetro el pre filtro	Conforme	Calibrado en diciembre del 2002
Operación del equipo de ósmosis	Conforme	Verificación mensual
Operación del manómetro de ingreso	Conforme	Verificación mensual
Operación de las bombas	Conforme	Verificación mensual
Operación del tablero de Control	Conforme	
Operación de los Amperímetros	Conforme	Verificación mensual
Operación de los Manómetros	Conforme	Verificación mensual
Operación de los medidores	Conforme	Verificación mensual
Operación del horómetro	Conforme	Verificación mensual

Descripción	Especificación	Resultado
Producción total de agua (L/min)	Hasta 31 L/min	30 L/min

5.1.10 EQUIPO DE OSMOSIS INVERSA 2

Verificaciones: Durante el mes de enero

Descripción	Resultado	Observaciones
Operación del pre filtro	Conforme	Verificación quincenal
Operación del manómetro del pre filtro	Conforme	Calibrado endiciembre 2002
Operación del equipo de Ósmosis	Conforme	Verificación mensual
Operación del manómetro delIngreso	Conforme	Verificación mensual
Operación de las bombas	Conforme	Verificación mensual
Operación del tablero de control	Conforme	
Operación de los amperímetros	Conforme	Verificación mensual
Operación de los manómetros	Conforme	Verificación mensual
Operación de los medidoresde caudal	Conforme	Verificación mensual
Operación del horómetro	Conforme	Verificación mensual

Descripción	Especificación	Resultado
Producción total de agua (L/min)	Hasta 18 L/min	16 L/min

5.1.11 TANQUE DE CALENTAMIENTO

Verificaciones: Durante el mes de enero

Descripción	Resultado	Observaciones
Operación de manómetro	Conforme	Calibrado en dic. 2002
Verificación de entrada de Vapor	Conforme	Verificación Quincenal
Verificación de drenaje de Vapor	Conforme	Verificación Quincenal
Integridad de chaqueta de Calentamiento	Conforme	Verificación Mensual

Descripción	Especificación	Resultado
Temperatura	75 ± 5° C	80° C

5.1.12 BOMBA DE RECIRCULACIÓN

Verificaciones: Durante el mes de enero

Descripción	Resultado	Observaciones
Nivel de calentamiento	Conforme	Calentamiento Normal
Nivel de ruido	< 80 dB	Ruido normal

Medición de parámetros: Promedio durante la primera semana de enero

Descripción	Especificación	Resultado
Corriente eléctrica (A)	14 A	12 A
Velocidad de giro (rpm)	3500	3450
Caudal	150 L/min.	150 L/min.

5.1.13 TANQUE DE ALMACENAMIENTO DE 3500 L

Verificaciones: Durante el mes de enero

Descripción	Resultado	Observaciones
Operación de conductímetro	conforme	Calibrado en dic. 2002
Conexiones con el tanque de calentamiento	conforme	
Conexión con la bomba de recirculación	Conforme	

5.2 SITUACIONES DE "STRESS" EN EL SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AGUA

FECHA	OCURRENCIA	RESULTADOS
02-02-2003	Se colocan pre filtros nuevos en el equipo de ósmosis inversa N° 1	El flujo máximo sube de 26 L/min. a 28 L/min.

FECHA	OCURRENCIA	RESULTADOS
	(9:00 am)	
		Conductividad: 0,5 μ s/cm
		pH: 6,16
		Recuento microb. :< 1 UFC/100 mL
09-02-2003	Cambio de resina aniónica del desionizador N° 2, se coloca resina aniónica (Lewatit monoplus M600 CMP 4033)	El flujo máximo se mantiene en 28 L/min.
16-02-2003	Se cambian las membranas del equipo de ósmosis inversa N° 1 (11:30 am)	El flujo máximo sube a 30 L/min.
		Conductividad: 0,3 μ s/cm
		pH: 6,25
		Recuento microb.: <1 UFC/100 mL
17-03-2003	Se cambian los filtros pulidores	El flujo máximo se mantiene en 30 L/min.
		Recuento microb.: 22 UFC/100 mL
19-03-2003	Corte de fluido eléctrico intencional.	Después de estar sin fluido eléctrico durante una hora el flujo se mantiene en 30 L/min., la conductividad y el pH se mantienen dentro de los parámetros exigidos.

Se puede concluir que sometiendo el sistema de tratamiento de agua bajo condiciones de “stress”, la calidad del agua se mantiene inalterable, es decir, el sistema se encuentra bajo control.

Nota: Los valores físico-químicos y microbiológicos del agua se encontraban dentro de las especificaciones antes de realizar los cambios.

6. PROGRAMA DE MANTENIMIENTO

El programa de mantenimiento tiene la finalidad de asegurar que todas las máquinas y equipos que existen en el laboratorio estén en perfectas condiciones de operatividad, asimismo indicar los responsables de la ejecución del trabajo.

6.1 RESPONSABILIDAD

- Es responsabilidad del jefe del departamento de mantenimiento realizar las coordinaciones del caso para hacer cumplir el presente programa.
- Es responsabilidad del personal asignado al departamento de mantenimiento realizar las actividades necesarias para cumplir con el presente programa.

6.2 DESCRIPCIÓN

Este programa se clasifica en tres tipos:

6.2.1 MANTENIMIENTO TIPO A

Es la verificación, limpieza y lubricación de máquinas, equipos y cisternas que

conforman el sistema de apoyo crítico de la planta.

Participantes:

- Encargado de sección o departamento y personal a su cargo.
- Personal de mantenimiento.

6.2.2 MANTENIMIENTO TIPO B

Es el mantenimiento tipo A más el cambio o rectificación de las piezas de las máquinas y/o equipos que forman parte del sistema de apoyo crítico.

Participantes:

- Encargado de sección o departamento y personal a su cargo.
- Personal de mantenimiento.

6.2.3 MANTENIMIENTO TIPO C

Desmontaje de máquinas y/o equipos de la planta (Sistema de apoyo crítico) según una orden de trabajo y revisión de su funcionamiento (sistema eléctrico, neumático, hidráulico y mecánico) según sea el caso más el mantenimiento tipo B.

Participantes:

- Encargado de sección o departamento y personal a su cargo.
- Jefe de mantenimiento y personal de mantenimiento,
- Terceros si es necesario.

El cronograma de mantenimiento preventivo 2003 se encuentra en la sección Anexos

-

Anexo 04.

7. PROGRAMA DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN

EQUIPO	AGENTE DESINFECTANTE	FRECUENCIA
Cisterna	Detergente-Hipoclorito de sodio al 10%	Mensual
Filtro de cuarzo	Hipoclorito de sodio al 10%	Mensual
Filtro de carbón	Vapor limpio	Quincenal*
Filtro pulidor	Hipoclorito de sodio al 10%	Quincenal
Pre filtro de 0,2 µm	Esterilización en autoclave (vapor limpio)***	Mensual
Ósmosis inversa	Formaldehído al 37%	Mensual**
Tanque de almacenamiento	TEGO [®] 2000 al 2%	Mensual**

*Según programación y después de paralizaciones de planta que involucre mas de un día.

**Según programación y después de paralizaciones de planta que involucre más de dos días.

***Esterilización a 121° C a 17 PSI por 20 minutos.

TEGO 2000 : Desinfectante de amonio cuaternario anfótero al 2%.

Observación: En el caso de los desionizadores (catiónico y aniónico) y el rectificador de pH, la sanitización sería la propia regeneración de las resinas (NaOH al 50% y HCl al 33%), la cual se realiza cada 10 h aproximadamente.

Se realiza un descarte de trazas de desinfectantes después de la sanitización y antes de poner en línea el sistema.

8. PROGRAMA DE CAPACITACIÓN

Existe un programa anual de capacitación para personal donde se desarrollarán diversos temas los cuales tienen por objetivo garantizar el adecuado funcionamiento de la planta. Durante 4 sesiones por mes se desarrollará distintos temas, cada uno de los cuales será explicado adecuadamente por un especialista en la materia.

Algunos de los temas dictados en la capacitación y que tienen relación con el presente estudio son:

- Limpieza y mantenimiento de la maquinaria..
- Orden y limpieza como "indicadores" del funcionamiento de un laboratorio farmacéutico.

- Limpieza y esterilización del sistema de distribución para líquidos.

- Mantenimiento preventivo del sistema de tratamiento de agua.

Existen además los siguientes PON'S de capacitación de personal:

- GP-014 : Capacitación permanente de personal operario y técnico.

- GP-015 : Capacitación de nuevo personal.

III. CALIFICACIÓN FUNCIONAL

1. OBJETIVO

Determinar que el sistema / equipo opera según lo previsto, haciendo funcionar repetidamente el sistema según el programa elaborado, registrando toda la información y datos pertinentes. Los resultados habrán de demostrar que la operatividad cumple regularmente las especificaciones tanto en condiciones normales como en condiciones extremas.

2. ALCANCE

Deberá efectuarse después de haber realizado y aprobado las certificaciones de Instalación y operativa.

Deberá efectuarse después de la instalación, modificación o cambio de ubicación y para la revalidación a intervalos adecuados.

3. RESPONSABILIDAD

La persona encargada de operar el sistema / equipo realizará la calificación y registrará los datos.

- El supervisor vigilará el estudio, verificará que los registros estén completos, redactará el informe de desviaciones y el informe de calificación operativa.
- El departamento de garantía de calidad examinará y aprobará el protocolo y el informe de calificación funcional.

4. PRUEBAS Y ENSAYOS REALIZADOS

Como exigencia de los organismos de control de calidad se realizaron las siguientes pruebas analíticas para asegurar la calidad del producto:

4.1 DETERMINACIÓN DE CLORO RESIDUAL

El ión Cloruro forma en general sales muy solubles que afectan la potabilidad del agua, a partir de 300 ppm el agua empieza a adquirir un sabor salado. Las aguas con cloruros suelen ser muy corrosivas debido al pequeño tamaño del ión que puede penetrar la capa protectora en la interfase óxido - metal y reaccionar con el hierro estructural.

Se realiza pruebas al agua de la cisterna y antes del tanque hidroneumático cuya especificación es de 0,5 - 1,5 ppm; después del filtro de carbón es de 0,0 ppm. Los resultados se determinan de la reacción de la ortotolidina con el cloruro, la intensidad de color indicará la concentración de cloro.

4.2 DETERMINACIÓN DE pH

Es la medida de la concentración de iones hidrógeno, es una medida de la naturaleza ácida o alcalina del agua. Los valores de pH han de ser referidos a la temperatura de 25° C pues varían con ella, el pH se corrige con la neutralización.

La determinación se realiza con un potenciómetro calibrado. En los desionizadores la especificación es informativa, quiere decir que solo se anota el pH obtenido, en los rectificadores, equipos de ósmosis y tanques de almacenamiento la especificación está entre 5,0 - 7,0.

4.3 DETERMINACIÓN DE CONDUCTIVIDAD

La conductividad eléctrica es la medida de la capacidad del agua para conducir la electricidad, es indicativo de la materia ionizable presente en el agua. El agua pura contribuye mínimamente a la conductividad y ésta es resultado del movimiento de los iones de las impurezas presentes.

La determinación se realiza con el conductímetro cuyo fundamento es la medida eléctrica de la resistencia al paso de la electricidad, a través de un prisma y comparado con la conductividad de una solución de cloruro de potasio referida a 20° C. Se realizaron determinaciones de conductividad de agua en los desionizadores, en la resina catiónica tiene una especificación de como máximo 4900 $\mu\text{s}/\text{cm}$ y en la aniónica como máximo de 29,5 $\mu\text{s}/\text{cm}$; en los equipos de ósmosis y tanques de almacenamiento tiene como máximo 1,3 $\mu\text{s}/\text{cm}$.

4.4 RECuento DE BACTERIAS Y DETERMINACIÓN DE PRESENCIA DE PATÓGENOS

Se utiliza la técnica de recuento en placas y medios selectivos para patógenos de esta forma se descarta cualquier sospecha de presencia de los mismos; para esto se

cuenta con medios de cultivo a los cuales se les ha realizado previamente la promoción de crecimiento.

Se realiza un recuento total de bacterias cuyas especificaciones son:

- Para el agua potable: máximo 500 UFC/mL
- Para el agua desmineralizada: máximo 100 UFC/mL
- Para el agua grado inyectable: máximo 10 UFC/mL

Para patógenos se realiza:

- Recuento total de coliformes.
- Determinación de presencia de E. coli y Pseudomona aeruginosa.

4.5 DETERMINACIÓN DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS

Se utilizó la técnica LAL-GEL-CLOT. El LAL es una mezcla compleja de proteínas que provienen del lisado de amebocitos de una especie de cangrejo llamado Limulus-Polyphemus. La técnica se fundamenta en la reacción del LAL con las endotoxinas bacterianas o lipopolisacáridos, componentes de las membranas de bacterias gram-negativas; la reacción se visualiza por la formación del gel.

Se realiza en las muestras provenientes de los equipos de ósmosis inversa y tanques de almacenamiento, la especificación es: <0,25 EU/mL.

4.6 MEDICIÓN DE PRESIÓN

Se realiza en todos los equipos los cuales funcionen con presión, ya que la presión es un indicador de correcto funcionamiento de los equipos y adecuado flujo en los filtros. La medición se realiza con un manómetro calibrado.

Los resultados de todas las pruebas y mediciones realizadas se encuentran en la sección Anexos-Anexo 04.

5. PROGRAMA DE MUESTREO DE LA VALIDACIÓN

El muestreo se llevó a cabo durante todas las etapas del proceso de tratamiento, los puntos de muestreo fueron elegidos teniendo en cuenta las variables críticas del sistema de tratamiento, es decir los puntos donde cualquier desviación de especificación incidirá en la calidad del producto. Para este fin existen los siguientes PON'S vigentes:

- CC-036: Muestreo de agua para análisis microbiológico.
- CC-039: Muestreo de agua para análisis de endotoxinas.
- CC-063: Muestreo de agua para análisis físico-químico.
- GP-006: Clorinación y control diario de cloro residual del agua dura en la cisterna de Osmosis.

El programa de muestreo consta de dos fases:

5.1 FASE 1

La cual se lleva a cabo durante los meses de febrero, marzo y abril, en esta fase se realiza un muestreo exhaustivo del producto(agua) durante todas las etapas del

tratamiento; la finalidad es identificar algunas desviaciones que pueda presentar el sistema para poder elaborar un plan de acciones correctivas y evitar posibles errores.

5.2 FASE 2

La cual se lleva a cabo durante el mes de mayo, en esta fase se realiza el muestreo con una frecuencia reducida, es una etapa de verificación, ya que después de la fase 1 las etapas del proceso de tratamiento se encuentran bajo control.

El programa de muestreo, frecuencia etc. se encuentra en la sección Anexos – Anexo 04.

6. DESAFÍO ESPECÍFICO DEL SISTEMA

6.1 RESULTADOS DE PRUEBAS REALIZADAS DURANTE LAS FASES I Y II

Todos los resultados de los análisis realizados se encuentran en la sección Anexos-Anexo 04.

6.1.1 CISTERNA DE ALMACENAMIENTO

- Medición del Cloro residual (ppm)

Especificación : 0,5 - 1,5 ppm

Etapa	Mes	Resultados (promedio) ppm	Observaciones
Fase I	Febrero	0,6	
	Marzo	0,6	
	Abril	0,5	
Fase II	Mayo	0,6	

- Recuento de bacterias y determinación de presencia de Patógenos

Especificación : Recuento : < 500 UFC/mL

Patógenos : Ausente en 100 mL

RECUESTO

Etapa	Mes	Resultados (promedio) UFC/100 mL	Observaciones
	Febrero	16	
Fase I	Marzo	14	
	Abril	18	
Fase II	Mayo	13	

PATÓGENOS

Etapa	Mes	Resultados (promedio) UFC/100 mL	Observaciones
	Febrero	16	
Fase I	Marzo	14	
	Abril	18	
Fase II	Mayo	13	

6.1.2 TANQUE HIDRONEUMÁTICO

- Medición de presión (PSI)

Especificación : 62 - 76 PSI

Etapa	Mes	Resultados (promedio) PSI	Observaciones
	Febrero	68	
Fase I	Marzo	70	
	Abril	70	
Fase II	Mayo	70	

$$1 \text{ Atm} = 760 \text{ mmHg} = 14,7 \text{ PSI (Lb/pulg}^2) = 1,011 \text{ BAR} = 1,013 \times 10^5 \text{ Pa} = 1,033 \text{ Kg/cm}^2$$

- Medición de Cloro residual (PSI)

Punto de medición : Antes de tanque hidroneumático

Especificación : 0,5 - 1,5 ppm

Etapa	Mes	Resultados (promedio) ppm	Observaciones
	Febrero	0,6	Llega al límite el 20/02
Fase I	Marzo	0,6	
	Abril	0,5	
Fase II	Mayo	0,6	

6.1.3 FILTRO DE CUARZO

- Medición de presión (PSI)

Especificación : 62 - 76 PSI

Etapa	Mes	Resultados (promedio) PSI	Observaciones
	Febrero	68	
Fase I	Marzo	70	
	Abril	70	
Fase II	Mayo	70	

- Recuento de bacterias y determinación de presencia de Patógenos

Especificación : Recuento : < 500 UFC/mL

Patógenos : Ausente en 100 mL

RECuento

Etapa	Mes	Resultados (promedio) UFC/100 mL	Observaciones
	Febrero	11	
Fase I	Marzo	20	
	Abril	29	
Fase II	Mayo	18	

PATÓGENOS

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	Ausente en 100 mL	
Fase I	Marzo	Ausente en 100 mL	
	Abril	Ausente en 100 mL	
Fase II	Mayo	Ausente en 100 mL	

6.1.4 FILTRO DE CARBÓN ACTIVADO

- Medición de presión (PSI)

Especificación : 58 - 75 PSI

Etapa	Mes	Resultados (promedio) PSI	Observaciones
	Febrero	68	
Fase I	Marzo	70	
	Abril	70	
Fase II	Mayo	68	

- Medición de Cloro libre (ppm)

Punto de medición : Después de filtro

Especificación : 0,0 ppm

Etapa	Mes	Resultados (promedio) ppm	Observaciones
	Febrero	0,0	
Fase I	Marzo	0,0	
	Abril	0,0	
Fase II	Mayo	0,0	

- Recuento de bacterias y determinación de presencia de Patógenos

Especificación : Recuento : < 500 UFC/mL

Patógenos : Ausente en 100 mL

RECUESTO

Etapa	Mes	Resultados (promedio) UFC/100 mL	Observaciones
	Febrero	36	El 26/02 llega a 100
Fase I	Marzo	48	El 22/03 llega a 200
	Abril	87	El 05/04 llega a 600
Fase II	Mayo	14	

PATÓGENOS

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	Ausente en 100 mL	
Fase I	Marzo	Ausente en 100 mL	
	Abril	Ausente en 100 mL	
Fase II	Mayo	Ausente en 100 mL	

6.1.5 FILTROS PULIDORES

- Medición de presión (PSI)

Especificación : 58 - 75 PSI

Etapa	Mes	Resultados (promedio) PSI	Observaciones
	Febrero	70	
Fase I	Marzo	70	
	Abril	68	
Fase II	Mayo	70	

- Recuento de bacterias y determinación de presencia de Patógenos

Especificación : Recuento : < 500 UFC/MI

Patógenos : Ausente en 100 mL

RECuento

Etapa	Mes	Resultados (promedio) UFC/100 mL	Observaciones
	Febrero	22	
Fase I	Marzo	48	El 22/03 llega a 200
	Abril	80	El 05/04 llega a 800
Fase II	Mayo	19	

PATÓGENOS

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	Ausente en 100 mL	
Fase I	Marzo	Ausente en 100 mL	
	Abril	Ausente en 100 mL	
Fase II	Mayo	Ausente en 100 mL	

6.1.6 DESIONIZADOR DE AGUA N° 1

- Medición de presión (PSI) Especificación : 56 - 72 PSI

Etapa	Mes	Resultados (promedio) PSI	Observaciones
	Febrero	62	
Fase I	Marzo	64	
	Abril	70	
Fase II	Mayo	66	

- Medición de conductividad (µs/cm)

Punto de medición: **Columna catiónica**

Especificación : < 4900 $\mu\text{s/cm}$

Etapa	Mes	Resultados (promedio) $\mu\text{s/cm}$	Observaciones
	Febrero	1657	
Fase I	Marzo	1520	
	Abril	1619	
Fase II	Mayo	1525	

Punto de medición: **Columna aniónica**

Especificación : < 29,5 $\mu\text{s/cm}$

Etapa	Mes	Resultados (promedio) $\mu\text{s/cm}$	Observaciones
	Febrero	6,05	
Fase I	Marzo	4,05	
	Abril	4,30	
Fase II	Mayo	3,78	

- Medición de pH

Punto de medición : **Columna catiónica**

Especificación : Informativa

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	2,50	
Fase I	Marzo	2,44	
	Abril	2,50	
Fase II	Mayo	2,50	

Punto de medición : **Columna aniónica**

Especificación : Informativa

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	8,04	
Fase I	Marzo	8,32	
	Abril	8,35	
Fase II	Mayo	8,36	

- Recuento de bacterias y determinación de presencia de Patógenos

Especificación : Recuento : < 100 UFC/mL

Patógenos : Ausente en 100 mL

Punto de medición : **Columna catiónica**

RECuento

Etapa	Mes	Resultados (promedio) UFC/100 mL	Observaciones
	Febrero	3	
Fase I	Marzo	18	
	Abril	16	
Fase II	Mayo	12	

PATÓGENOS

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	Ausente en 100 mL	
Fase I	Marzo	Ausente en 100 mL	
	Abril	Ausente en 100 mL	
Fase II	Mayo	Ausente en 100 mL	

Punto de medición : **Columna aniónica**

RECuento

Etapa	Mes	Resultados (promedio) UFC/100 mL	Observaciones
	Febrero	6	
Fase I	Marzo	10	
	Abril	12	
Fase II	Mayo	16	

PATÓGENOS

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	Ausente en 100 mL	
Fase I	Marzo	Ausente en 100 mL	
	Abril	Ausente en 100 mL	
Fase II	Mayo	Ausente en 100 mL	

6.1.7 DESIONIZADOR DE AGUA N° 2**- Medición de presión (PSI)**

Especificación : 56 - 72 PSI

Etapa	Mes	Resultados (promedio) PSI	Observaciones
	Febrero	64	
Fase I	Marzo	70	
	Abril	68	
Fase II	Mayo	60	

- Medición de conductividad ($\mu\text{s}/\text{cm}$)Punto de medición: **Columna catiónica**Especificación : < 4900 $\mu\text{s}/\text{cm}$

Etapa	Mes	Resultados (promedio) $\mu\text{s}/\text{cm}$	Observaciones
	Febrero	1838	
Fase I	Marzo	1567	
	Abril	1659	
Fase II	Mayo	1606	

Punto de medición: **Columna aniónica**Especificación : < 29,5 $\mu\text{s}/\text{cm}$

Etapa	Mes	Resultados (promedio) $\mu\text{s}/\text{cm}$	Observaciones
	Febrero	6,5	
Fase I	Marzo	6,9	
	Abril	7,1	
Fase II	Mayo	5,5	

- Medición de pHPunto de medición : **Columna catiónica**

Especificación : Informativa

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	2,48	
Fase I	Marzo	2,44	
	Abril	2,58	
Fase II	Mayo	2,60	

Punto de medición : **Columna aniónica**

Especificación : Informativa

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	8,83	
Fase I	Marzo	8,64	
	Abril	8,57	
Fase II	Mayo	7,87	

- **Recuento de bacterias y determinación de presencia de Patógenos**

Especificación : Recuento : < 100 UFC/mL

Patógenos : Ausente en 100 mL

Punto de medición : **Columna catiónica**

RECuento

Etapa	Mes	Resultados (promedio) UFC/100 mL	Observaciones
	Febrero	6	
Fase I	Marzo	9	
	Abril	11	
Fase II	Mayo	11	

PATÓGENOS

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	Ausente en 100 mL	
Fase I	Marzo	Ausente en 100 mL	
	Abril	Ausente en 100 mL	
Fase II	Mayo	Ausente en 100 mL	

Punto de medición : **Columna aniónica**

RECUENTO

Etapa	Mes	Resultados (promedio) UFC/100 mL	Observaciones
	Febrero	4	
Fase I	Marzo	8	
	Abril	10	
Fase II	Mayo	9	

PATÓGENOS

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	Ausente en 100 mL	
Fase I	Marzo	Ausente en 100 mL	
	Abril	Ausente en 100 mL	
Fase II	Mayo	Ausente en 100 mL	

6.1.8 RECTIFICADOR DE pH

- Medición de Conductividad ($\mu\text{s/cm}$)

Especificación : Máximo 1,3 $\mu\text{s/cm}$

Etapa	Mes	Resultados (promedio) $\mu\text{s/cm}$	Observaciones
	Febrero	0,9	
Fase I	Marzo	0,8	
	Abril	0,8	
Fase II	Mayo	0,9	

- Medición de pH

Especificación : 5,0 - 7,0

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	6,34	
Fase I	Marzo	6,47	
	Abril	6,26	
Fase II	Mayo	6,25	

- Recuento de bacterias y determinación de presencia de Patógenos

Validación de un sistema de tratamiento de agua grado inyectable

Especificación : Recuento : < 100 UFC/mL

Patógenos : Ausente en 100 mL

RECUENTO

Etapa	Mes	Resultados (promedio) UFC/100 mL	Observaciones
	Febrero	10	
Fase I	Marzo	20	
	Abril	27	
Fase II	Mayo	19	

PATÓGENOS

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	Ausente en 100 mL	
Fase I	Marzo	Ausente en 100 mL	
	Abril	Ausente en 100 mL	
Fase II	Mayo	Ausente en 100 mL	

6.1.9 EQUIPO DE ÓSMOSIS INVERSA N° 1

- Medición de presión - Agua de ingreso (PSI)

Especificación : 39 - 53 PSI

Etapa	Mes	Resultados (promedio) PSI	Observaciones
	Febrero	47	
Fase I	Marzo	47	
	Abril	47	
Fase II	Mayo	47	

- Medición de Conductividad ($\mu\text{s/cm}$)Especificación : Máximo 1,3 $\mu\text{s/cm}$

Etapa	Mes	Resultados (promedio) $\mu\text{s/cm}$	Observaciones
	Febrero	0,5	
Fase I	Marzo	0,5	
	Abril	0,4	
Fase II	Mayo	0,4	

- Medición de pH

Especificación : 5,0 - 7,0

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	6,50	
Fase I	Marzo	6,46	
	Abril	6,34	
Fase II	Mayo	6,47	

- Recuento de bacterias y determinación de presencia de Patógenos

Especificación : Recuento : < 10 UFC/mL

Patógenos : Ausente en 100 mL

RECUENTO

Etapa	Mes	Resultados (promedio) UFC/100 mL	Observaciones
	Febrero	2	
Fase I	Marzo	1	
	Abril	< 1	
Fase II	Mayo	< 1	

PATÓGENOS

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	Ausente en 100 mL	
Fase I	Marzo	Ausente en 100 mL	
	Abril	Ausente en 100 mL	
Fase II	Mayo	Ausente en 100 mL	

- Endotoxinas bacterianas: Especificación : < 0,25 EU/mL

Etapa	Mes	Resultados (promedio) EU/mL	Observaciones
	Febrero	< 0,25 EU/mL	
Fase I	Marzo	< 0,25 EU/mL	
	Abril	< 0,25 EU/mL	
Fase II	Mayo	< 0,25 EU/mL	

- Medición de presión - Agua producto (BAR): Especificación : 21 - 23 BAR

Etapa	Mes	Resultados (promedio) BAR	Observaciones
	Febrero	22	
Fase I	Marzo	23	
	Abril	22	
Fase II	Mayo	22	

- Medición de presión - Agua de rechazo (BAR): Especificación : 21 - 23 BAR

Etapa	Mes	Resultados (promedio) BAR	Observaciones
	Febrero	22	
Fase I	Marzo	23	
	Abril	23	
Fase II	Mayo	22	

- Medición de corriente eléctrica en bombas de agua (A)

Bomba N° 1

Etapa	Mes	Resultados (promedio) A	Observaciones
	Febrero	9,0	
Fase I	Marzo	9,0	
	Abril	9,0	
Fase II	Mayo	9,0	

Bomba N° 2

Etapa	Mes	Resultados (promedio) A	Observaciones
	Febrero	8,0	
Fase I	Marzo	8,0	
	Abril	8,0	
Fase II	Mayo	8,0	

6.1.10 EQUIPO DE ÓSMOSIS INVERSA N° 2

- Medición de presión - Agua de ingreso (PSI)

Especificación : 39 - 53 PSI

Etapa	Mes	Resultados (promedio) PSI	Observaciones
	Febrero	47	
Fase I	Marzo	47	
	Abril	47	
Fase II	Mayo	46	

- Medición de Conductividad ($\mu\text{s/cm}$)

Especificación : Máximo 1,3 $\mu\text{s/cm}$

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
		$\mu\text{s/cm}$	
	Febrero	0,5	
Fase I	Marzo	0,4	
	Abril	0,4	
Fase II	Mayo	0,5	

- Medición de pH

Especificación : 5,0 - 7,0

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	6,19	
Fase I	Marzo	6,25	
	Abril	6,32	
Fase II	Mayo	6,41	

- Recuento de bacterias y determinación de presencia de Patógenos

Especificación : Recuento : < 10 UFC/mL

Patógenos : Ausente en 100 mL

RECuento

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
		UFC/100 mL	
	Febrero	2	
Fase I	Marzo	1	
	Abril	< 1	
Fase II	Mayo	< 1	

PATÓGENOS

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	Ausente en 100 mL	
Fase I	Marzo	Ausente en 100 mL	
	Abril	Ausente en 100 mL	
Fase II	Mayo	Ausente en 100 mL	

- Endotoxinas bacterianas

Especificación : < 0,25 EU/mL

Etapa	Mes	Resultados (promedio) EU/mL	Observaciones
	Febrero	< 0,25 EU/mL	
Fase I	Marzo	< 0,25 EU/mL	
	Abril	< 0,25 EU/mL	
Fase II	Mayo	< 0,25 EU/mL	

- Medición de presión - Agua producto (BAR)

Especificación : 21 - 23 BAR

Etapa	Mes	Resultados (promedio) BAR	Observaciones
	Febrero	22	
Fase I	Marzo	21	
	Abril	23	
Fase II	Mayo	22	

- Medición de presión - Agua de rechazo (BAR)

Especificación : 21 - 23 BAR

Etapa	Mes	Resultados (promedio) BAR	Observaciones
	Febrero	23	
Fase I	Marzo	23	
	Abril	23	
Fase II	Mayo	22	

- Medición de corriente eléctrica en bombas de agua (A)

Bomba N° 1

Etapa	Mes	Resultados (promedio) A	Observaciones
	Febrero	9,5	
Fase I	Marzo	9,0	
	Abril	9,5	
Fase II	Mayo	9,0	

Bomba N° 2

Etapa	Mes	Resultados (promedio) A	Observaciones
	Febrero	8,0	
Fase I	Marzo	8,0	
	Abril	8,5	
Fase II	Mayo	8,0	

6.1.11 TANQUE DE ALMACENAMIENTO (3,5 m³)

- Medición de conductividad (µs/cm)

Especificación : < 1,3 µs/cm

Etapa	Mes	Resultados (promedio) µs/cm	Observaciones
	Febrero	0,5	
Fase I	Marzo	0,5	
	Abril	0,5	
Fase II	Mayo	0,6	

- Medición de pH

Especificación : 5,0 - 7,0

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	6,23	
Fase I	Marzo	6,70	
	Abril	6,35	
Fase II	Mayo	6,47	

- Recuento de bacterias y determinación de presencia de Patógenos

Especificación : Recuento : < 10 UFC/mL,

Patógenos : Ausente en 100 mL

RECUENTO

Etapa	Mes	Resultados (promedio) UFC/100 mL	Observaciones
	Febrero	9	
Fase I	Marzo	8	
	Abril	3	
Fase II	Mayo	1	

PATOGENOS

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	Ausente en 100 mL	
Fase I	Marzo	Ausente en 100 mL	
	Abril	Ausente en 100 mL	
Fase II	Mayo	Ausente en 100 mL	

- Endotoxinas bacterianas

Especificación : < 0,25 EU/mL

Etapa	Mes	Resultados (promedio) EU/mL	Observaciones
	Febrero	< 0,25 EU/mL	
Fase I	Marzo	< 0,25 EU/mL	
	Abril	< 0,25 EU/mL	
Fase II	Mayo	< 0,25 EU/mL	

6.1.12 TANQUE DE CALENTAMIENTO (1 m³)

- Temperatura

Las muestras fueron tomadas todos los días para ambas fases.

Especificación : 75 ± 5° C

Etapa	Mes	Resultados (promedio) °C	Observaciones
	Febrero	80,0	
Fase I	Marzo	79,5	
	Abril	79,5	
Fase II	Mayo	80,0	

- Medición de conductividad (µs/cm)

Especificación : < 1,3 µs/cm

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
		µs/cm	
	Febrero	0,9	
Fase I	Marzo	0,7	
	Abril	0,8	
Fase II	Mayo	0,7	

- Medición de pH Especificación : 5,0 - 7,0

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	6,24	
Fase I	Marzo	6,29	
	Abril	6,22	
Fase II	Mayo	6,18	

- Recuento de bacterias y determinación de presencia de Patógenos

Especificación : Recuento : < 10 UFC/mL

Patógenos : Ausente en 100 mL

RECUENTO

Etapa	Mes	Resultados (promedio) UFC/100 mL	Observaciones
	Febrero	8	
Fase I	Marzo	9	
	Abril	9	
Fase II	Mayo	1	

PATÓGENOS

Etapa	Mes	Resultados (promedio)	Observaciones
	Febrero	Ausente en 100 mL	
Fase I	Marzo	Ausente en 100 mL	
	Abril	Ausente en 100 mL	
Fase II	Mayo	Ausente en 100 mL	

- Endotoxinas bacterianas

Especificación : < 0,25 EU/mL

Etapa	Mes	Resultados (promedio) EU/mL	Observaciones
	Febrero	< 0,25 EU/mL	
Fase I	Marzo	< 0,25 EU/mL	
	Abril	< 0,25 EU/mL	
Fase II	Mayo	< 0,25 EU/mL	

IV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. GRÁFICAS DE CONTROL

Es una técnica de control de procesos en línea, que se utiliza para detectar cambios en el proceso a fin de que se pueda investigar y tomar acciones correctivas antes de la producción. Consiste en una línea central y un par de límites de control, uno de ellos colocado por encima de la línea central y otro por debajo y en unos valores característicos registrados en la gráfica que representa el estado del proceso. Si todos los valores ocurren dentro de los límites de control, sin ninguna tendencia especial, se dice que el proceso está en estado controlado. (1, 7)

La calidad del producto manufacturado por medio de un proceso inevitablemente sufrirá variaciones. Estas variaciones tienen causas que pueden ser las siguientes:

- Causas debidas al azar

Estas variaciones son inevitables en el proceso, aún si la operación se realiza usando materia prima y métodos estandarizados.

- Causas asignables

La variación debido a causas asignables significa que hay factores significativos que pueden ser investigados. Es evitable y siempre debe tomarse en cuenta.

Cuando los puntos se ubican por fuera de los límites de control o muestran una tendencia particular, decimos que el proceso está fuera de control y esto equivale a decir, existen variaciones por causas asignables. Para controlar un proceso se requiere poder predecir el resultado dentro de un margen de variación debida al azar.

Las gráficas de control para el estudio estadístico se encuentran en la sección Anexos-Anexo 01.

2. TIPOS DE GRÁFICAS DE CONTROL

Existen dos tipos de gráficas de control: una para valores continuos y otra para valores discretos.

Valor característico	Nombre
Valor continuo	Gráfica X - R (valor promedio y rango)
	Gráfica x (variable de media)
Valor discreto	Gráfica pn (número de unidades defectuosas)
	Gráfica p (fracción de unidades defectuosas)
	Gráfica c (número de defectos)
	Gráfica u (número de defectos por unidad)

Para el presente trabajo se utilizará gráficas de control de valor continuo, las cuales se calculan de la siguiente manera:

Tipo de gráfica de control	Límite superior de control (LCs)
	Línea central (LC)
	Límite inferior de control (LCi)
Valor continuo – Promedio X	$LCs = \bar{X} + A_2 R$
	$LC = \bar{X}$
	$LCi = \bar{X} - A_2 R$
Valor continuo – Rango R	$LCs = D_4 R$
	$LC = R$
	$LCi = D_3 R$

X = Promedio de los promedios de subgrupos.

R = Promedio de los rangos de subgrupos.

Subgrupos de 10	Subgrupos de 5
A2 = 0.308	A2 = 0.577
D3 = 0.223	D3 = ---
D4 = 1.777	D4 = 2.115

3. HISTOGRAMAS

Son gráficos donde se organiza un buen número de datos, lo cual permite comprender la población de manera objetiva, mientras más grande sea la muestra, más información obtendremos de la población. Los histogramas para el estudio estadístico se encuentran en la sección Anexos- Anexo 01.

Rango (R) = Máximo valor observado – Mínimo valor observado

4. CAPACIDAD DE PROCESO (Cp)

Es una técnica estadística que analiza la variabilidad del proceso en relación con las especificaciones del producto, de esta forma se puede saber si el proceso puede o no cumplir las especificaciones.

$$Cp = \frac{Es - Ei}{6S}$$

El índice Cpk se utiliza para evaluar el centro del proceso dentro de las especificaciones al mismo tiempo que la variación.

$$Cpk = \frac{(1 - K) T}{6S}$$

$$K = \frac{|N - \bar{X}|}{T/2}$$

N = Valor medio teórico

T = Amplitud entre los límites de especificaciones (Es – Ei)

Es = Especificación de límite superior.

Ei = Especificación de límite inferior.

X= Promedio de promedios prácticos

S = Desviación estándar.

Evaluación del proceso usando Cp :

Cp	Evaluación	Pronóstico
$1.33 \leq Cp$	Satisfactorio	La capacidad del proceso satisface completamente las especificaciones.
$1.00 \leq Cp < 1.33$	Adecuado	La capacidad del proceso no satisface completamente el proceso, debe continuar el control del proceso.
$Cp < 1.00$	Inadecuado	La capacidad de proceso es inadecuada y se debe realizar mejoras.

RESULTADOS EN OSMOSIS INVERSA 1

	X	R	N	T	K	S	Cp	Cpk
pH	6.24	0.72	6	2	0.24	0.162	2.0576	1.5638
Presión de Ingreso	47.0588	4.56	46	14	0.1513	0.0454	1.1408	1.6974

RESULTADOS EN OSMOSIS INVERSA 2

	X	R	N	T	K	S	Cp	Cpk
pH	6.285	0.94	6	2	0.285	0.1489	2.2386	1.43
Presión de Ingreso	46.647	4.3	46	14	0.0924	2.2063	1.0575	0.9599

El estudio estadístico fue elaborado sólo con resultados que presentaron variación entre sí, los cuales permiten diseñar gráficas de control e histogramas, por esta razón no se elaboró dichas gráficas con los resultados provenientes de los equipos de ósmosis inversa 1 y 2, de los tanques de almacenamiento y calentamiento para las prueba de recuento microbiológico.

Conclusión:

Los resultados obtenidos de capacidad de proceso (Cp) para las pruebas de pH y medición de presión en el agua de ingreso en los equipos de ósmosis inversa 1 y 2 nos indica:

El proceso de tratamiento de agua grado inyectable tiene un desempeño satisfactorio para la prueba de pH y de adecuado para la de medición de presión en el agua de ingreso.

V. INFORME TÉCNICO

INFORME FINAL

SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AGUA GRADO INYECTABLE

Tipo de Validación : Concurrente.

Realizada entre diciembre del 2002 y junio del 2003.

Tipo de Calificación	Fecha	Estado
Calificación de Instalación	Diciembre 2002	Conforme
Calificación Operativa	Enero 2003	Conforme
Calificación Funcional	Febrero-Junio 2003	Conforme

ESTADO DE VALIDACIÓN: **CONFORME**

Reporte distribuido a :

- Comité de Aseguramiento de la Calidad
- Dirección técnica
- Jefe de Mantenimiento

Aprobación del Departamento de Ingeniería y Mantenimiento Fecha:

Aprobación de Gerencia de Producción: Fecha:

Aprobación de Gerencia de Control de Calidad: Fecha:

Aprobación de Gerencia de Aseguramiento de la Calidad: Fecha:

Aprobación de Dirección técnica :Fecha:

El Informe técnico detallado se encuentra en la sección Anexos-Anexo 03

IV. DISCUSIÓN

1. En las pruebas de control de calidad para el agua: cloro residual, pH, conductividad y microbiológicas se observa que con el adecuado cumplimiento y aplicación del programa regular de muestreo, el programa anual de mantenimiento y el programa de limpieza y sanitización, los resultados del agua grado inyectable para estas pruebas se encuentran dentro de lo especificado.

2. Se verificó que las presiones en los equipos del sistema de tratamiento: tanque hidroneumático, filtros de cuarzo, de carbón y pulidor, equipos desionizadores, equipos de ósmosis inversa y bomba recirculante se encuentran dentro de los límites dados por el fabricante.

3. Después de haber cambiado las resinas del desionizador, las membranas del equipo de ósmosis inversa y filtros pulidores, aumentó el flujo de agua en el equipo de ósmosis inversa N°1 de 28 L/min a 30 L/min, manteniéndose constante la calidad (léase especificaciones) requerida del agua.

4. Las gráficas de control X-R son de gran utilidad para verificar la calidad del producto y por consiguiente del proceso. Se elaboraron gráficas de control para las principales pruebas como: pH, conductividad y recuento microbiológico, en estas gráficas se observa que los valores obtenidos de las muestras de agua en las etapas de tratamiento: filtración, desionización y ósmosis inversa se encuentran dentro de los límites especificados.

5. En los histogramas elaborados se puede observar lo siguiente:

- Para muestras obtenidas de agua potable, los histogramas para pH y conductividad demuestran que los valores tienen una tendencia a agruparse en el promedio, pero en el histograma de recuento se observa que los valores tienen tendencia a agruparse en el límite inferior.
- Para muestras obtenidas de agua desionizada, los histogramas para pH y conductividad demuestran que los valores tienen una tendencia a agruparse en el promedio, excepto la conductividad de la resina aniónica de los desionizadores cuyos valores tienden hacia el límite inferior al igual que los de recuento microbiológico.
- Para muestras obtenidas de agua grado inyectable, los histogramas para pH y conductividad demuestran que los valores tienen una tendencia a agruparse en el promedio, pero en el histograma de recuento se observa que los valores tienen tendencia a agruparse en el límite inferior.

6. Las capacidades de proceso (C_p) para las pruebas de pH en los equipos de ósmosis inversa 1 y 2 son: 2,0576 y 2,2386 lo cual se considera satisfactorio para ambos casos. Con respecto a la presión de ingreso de agua a los equipos de ósmosis inversa 1 y 2 los C_p fueron: 1,1408 y 1,0575 lo cual se considera adecuado para ambos casos.

CONCLUSIONES

1. Las pruebas realizadas a las muestras de agua en las etapas de tratamiento y las verificaciones de funcionamiento de los equipos del sistema de tratamiento de agua grado inyectable, demuestran que los resultados cumplen en forma consistente y repetitiva las especificaciones establecidas para cada una de las pruebas de control de calidad y verificaciones de adecuado funcionamiento de los equipos; por lo tanto, el Sistema de Tratamiento de Agua grado Inyectable se considera validado.

2. La calidad del agua grado inyectable se mantendrá dentro de los límites establecidos siempre y cuando se mantenga bajo control el proceso, lo cual implica el adecuado cumplimiento y aplicación del programa regular de muestreo, el programa anual de mantenimiento, el programa de limpieza y sanitización, etc.

3. Se demuestra que el químico farmacéutico tiene una importante participación en el equipo multidisciplinario responsable de realizar el estudio de validación, ya que él es el encargado de elaborar el programa de muestreo, además de realizar el control de los diferentes parámetros físico-químicos y microbiológicos del producto.

RECOMENDACIONES

1. El Sistema de Tratamiento de Agua grado Inyectable deberá ser revalidado anualmente o cuando se realice alguna modificación, como cambio de equipos o de especificaciones, las cuales pueden afectar el normal desempeño del sistema y por consiguiente afectar la calidad del agua grado inyectable.
2. Utilizar el presente trabajo como referencia para realizar la validación de todos los procesos de producción de formas farmacéuticas, las cuales utilicen el agua grado inyectable como materia prima.
3. Realizar una continua capacitación del personal con la finalidad de prepararlos en las distintas actividades realizadas en el laboratorio farmacéutico, en este caso en el adecuado desempeño dentro de la planta tanto en situaciones normales como de alerta. Estas charlas también deben crear conciencia en el personal del importante papel que desempeñan en el sistema de calidad.

BIBLIOGRAFÍA

Douglas C. Montgomery. *Control Estadístico de la Calidad.* Editorial Iberoamérica, 1991.

Comunidad ISO/QS 9000. *ISODOCUMENT.COM.* Auditorias de Calidad. Venezuela, 2003.

Facultad de Farmacia y Bioquímica. *Curso: "Validación de procesos en la industria farmacéutica".* Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima - Perú, 2001

Farmacia de Remington. Décima novena edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos aires - Argentina, 1991.

Fernando Caro. *Guía de Protocolos de Validación.* Asociación española de Farmacéuticos de la Industria, Madrid - España, 1996.

García H.A., Aparici M. La formación como herramienta de la gestión de calidad. Industria Farmacéutica 1997.

Hitoshi Kume. Herramientas estadísticas básicas para el mejoramiento de la calidad. Segunda reimpresión. Editorial norma, Colombia, 1994.

Ira R. Berry, Robert A. Nash. *Pharmaceutical Process Validation* Second Edition. Marcel Dekker, New York - USA, 1993.

Luz S. Ospina, María T. Reguero y Felipe Lanchas. Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes Inspección y Auditoría. Módulo 10. Principios Generales de Validación. Tercera Edición. OPS, Colombia, 1999.

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Ministerio de Salud. DIGEMID 1999.

OMS. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). Documento de la OMS, Ginebra - Suiza, 1998.

The United States Pharmacopeia. *USP XXV*. Edita USP Convention. Inc. Maryland, USA.

WHO-EDM. Supplementary Training Modules on Good Manufacturing Practice, "Water for pharmaceutical use". Document of the WHO, Ginebra – Suiza, 2003.

ANEXOS

CONSULTAR EL FORMATO IMPRESO