



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**LINEAMIENTOS PARA EL PROCESO DE PRODUCCIÓN
DE AGUA PURIFICADA PARA USO FARMACÉUTICO
LIBRE DE CONTAMINACIÓN MICROBIOLÓGICA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERO QUÍMICO**

PRESENTA:

DIEGO ARMANDO SÁNCHEZ CRISPÍN

DIRECTOR:

Dr. JULIAN CRUZ OLIVARES

ASESOR ADJUNTO:

Dr. CÉSAR PÉREZ ALONSO



TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO A 13 DE DICIEMBRE DE 2013



Tercer Oficio E. P.715/2013

Toluca, México, 4 de octubre de 2013

P. I.Q. DIEGO ARMANDO SÁNCHEZ CRISPÍN
FACULTAD DE QUÍMICA, UAEM
P R E S E N T E

La Dirección de la Facultad de Química de la UAEM, comunica a Usted que el Jurado de su Evaluación Profesional, en la modalidad **TESIS**, estará formado por:

Dr. ARMANDO RAMÍREZ SERRANO
PRESIDENTE

M. en C. JOSÉ FRANCISCO BARRERA PICHARDO
VOCAL

Dr. JULIÁN GRUZ OLIVARES
SECRETARIO

Dr. JORGE JAVIER RAMÍREZ GARCÍA
SUPLENTE

Sin más por el momento le envío un respetuoso saludo.

Handwritten signatures of the jury members: Armando Ramírez Serrano, José Francisco Barrera Pichardo, Julián Gruz Olivares, and Jorge Javier Ramírez García.

ATENTAMENTE
PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO
"2013, 50 Aniversario Luctuoso del Poeta Heriberto Enríquez"

M. en A. P. GUADALUPE OFELIA SANTAMARÍA GONZÁLEZ
DIRECTORA

C.c.p. Archivo

DEDICATORIA

A EVODIO SÁNCHEZ PEÑA Y M. PAULA CRISPÍN MARTÍNEZ.

*Cada paso que das en la vida vas dejando tú huella y será el viento
quien borre lo que has marcado, Sin embargo los verdaderos
guerreros marcan su territorio y logran la diferencia en el camino
del éxito (Diego A. Sánchez).*

Dedicatoria dirigida a los dos seres que me dieron la vida y han puesto en mí la práctica
constante de los valores que rige nuestra sociedad.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES:

Por estar en los momentos más felices y los más difíciles de mi vida.

Por encaminarme por la vida y hacer de mí un hombre de bien.

A MIS HERMANOS:

Por el gran apoyo que me han brindando en esta vida.

Porque los quiero y espero que siempre estemos unidos.

A LAURA CERA:

Por todo este tiempo que hemos compartido juntos.

A MIS AMIGOS:

Por la infinita amistad que me han brindado.

A MI DIRECTOR DE TESIS:

Por el tiempo brindado para este gran proyecto y su dirección.

INDICE

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

DEFINICIONES

A. GENERALIDADES

1. INDUSTRIA FARMACÉUTICA

- 1.1. Definición de la Industria Farmacéutica
- 1.2. Historia
- 1.3. Generalidades
- 1.4. Sistemas críticos involucrados en la fabricación de medicamentos
 - 1.4.1. Aire comprimido
 - 1.4.2. Aire acondicionado
 - 1.4.3. Agua purificada
 - 1.4.4. Vapor

2. AGUA PURIFICADA NIVEL 1

- 2.1. Guías aplicables
- 2.2. Aplicaciones del uso de agua purificada nivel 1
- 2.3. Sistemas de producción de agua purificada nivel 1

3. SISTEMA DE PRODUCCIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PURIFICADA NIVEL 1

- 3.1. Descripción general del sistema de producción de agua purificada
- 3.2. Materiales que entran en contacto con el sistema de producción de agua purificada
- 3.3. Sistema de sanitización y control de biocarga
- 3.4. Requerimientos del tanque de almacenamiento
 - 3.4.1. Capacidad
 - 3.4.2. Consideraciones para el control de la contaminación
- 3.5. Requerimiento de las tuberías para la distribución de agua purificada
 - 3.5.1. Control de la temperatura de intercambiador de calor
 - 3.5.2. Técnicas para el control de contaminación
- 3.6. Diagrama de tuberías e Instrumentación de agua purificada nivel 1.

4. CONTAMINACIÓN MICROBIOLÓGICA DE AGUA PURIFICADA NIVEL 1

4.1. Definición de presencia de microorganismos objetables en agua purificada

5. CONSIDERACIONES OPERACIONALES DEL SISTEMA DE PRODUCCIÓN DE AGUA PURIFICADA NIVEL 1

5.1. Calificación de desempeño del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1

5.2. Programa de monitoreo continuo del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1

5.2.1. Consideraciones de muestreo

5.2.2. Programa de muestreo

5.3. Mantenimiento del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1

5.3.1. Mantenimiento del sistema de pretratamiento de agua potable

5.3.1.1. Mantenimiento de los suavizadores de intercambio iónico.

5.3.1.2. Mantenimiento de ósmosis inversa

5.3.2. Mantenimiento del sistema de tratamiento final

5.3.2.1. Mantenimiento del CEDI (Electrodeionizador)

5.3.2.2. Mantenimiento del Equipo de luz Ultravioleta

5.3.3. Desinfectantes utilizados para la limpieza del sistema de agua purificada

6. PARAMÉTROS MICROBIOLÓGICOS DEL AGUA PURIFICADA NIVEL 1

6.1. Guías aplicables

6.2. Límites microbianos en la calidad de agua purificada

6.2.1. Límites de acción

6.2.2. Límites de alerta

6.2.3. Límites de especificación

6.3. Análisis microbiológico del agua purificada.

6.3.1. Cuenta total microbiana

6.3.2. Investigación de microorganismos objetables

6.3.2.1. *Staphylococcus aureus*

6.3.2.2. *Pseudomona aureginosa*

6.3.2.3. *Escherichia coli*

6.3.2.4. *Salmonella sp*

7. ELABORACIÓN DE UNA GUÍA.

7.1. Alcance

7.2. Objetivos

7.3. Metodología a seguir para evitar contaminación microbiológica en sistema de producción de agua purificada

- 7.3.1. Introducción
 - 7.4. Impacto de la desviación
 - 7.5. Descripción del investigación
 - 7.6. Investigación de la desviación
 - 7.7. Causa de la desviación
 - 7.8. Acciones a seguir
- 7.8.1. Muestreo de agua potable, agua potable en tratamiento, agua purificada del sistema de producción de agua purificada
- 7.8.2. Análisis microbiológico de Agua potable, Agua potable en tratamiento y agua purificada
- 7.8.3. Plan de limpieza y sanitización del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada

B. RESULTADOS

C. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

D. CONCLUSIÓN

E. BIBLIOGRAFÍA

F. ANEXOS

LINEAMIENTOS PARA EL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE AGUA PURIFICADA PARA USO FARMACÉUTICO LIBRE DE CONTAMINACIÓN MICROBIOLÓGICA

Palabras clave: Sistema de producción, almacenamiento y distribución, agua purificada nivel 1, acciones correctivas, acciones preventivas, FEUM, NOM-059, aptitud de uso calidad.

RESUMEN

En la industria farmacéutica el agua purificada nivel 1 es un servicio crítico que debe contar con la calidad necesaria para cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación. El agua purificada está involucrada directamente en el producto, debido a que es usada en la formulación de medicamentos, además que es usada en el lavado de equipos e instrumentos que están en contacto directo con el producto, es por eso que debe garantizar la calidad del agua purificada. Para la generación del agua purificada se cuenta con un sistema de purificación integrado por un sistema de filtros, suavizadores, ósmosis inversa y electrodeionización, para el sistema de filtros y distribución se tiene un tanque de almacenamiento y una bomba que se encarga de mantener circulando agua purificada por todo el loop de distribución de la planta.

El No cumplimiento de los requisitos establecidos para la calidad de agua purificada nivel 1 indica una desviación, la cual se debe detectar, investigar, justificar, evaluar los cambios, tomar las Acciones correctivas y Acciones preventivas correspondientes, documentadas y finalmente concluidas, a fin de restablecer las condiciones óptimas de operación para obtener agua purificada nivel 1 según corresponde a la monografía que marca la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. La Norma Oficial Mexicana NOM-059 Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos, establece que el origen de una desviación definida como el no cumplimiento de un requisito previamente establecido debe ser investigado. Además debe existir un sistema para la implementación de las Acciones Correctivas y Acciones Preventivas resultantes de las no conformidades, quejas, devoluciones, fuera de especificaciones, auditorías, tendencias, y las que defina el propio sistema, además debe ser establecida una metodología para la investigación de desviaciones o no conformidades que incluya el uso de herramientas técnicas y/o estadísticas para determinar la causa raíz, la definición de responsables y las fechas compromiso.

Mediante un plan de limpieza y sanitización exhaustivo siguiendo los procedimientos normalizados de operación establecidos por la organización, así mismo que estos se encuentren vigentes de acuerdo a las normatividades oficiales mexicanas e internacionales en materia de la misma, se demuestra que la contaminación de microorganismos fecales y totales es eliminada totalmente de los equipos involucrados para la producción de agua purificada nivel 1, causa por la cual se detecta la desviación o No conformidad de la calidad de agua purificada nivel 1.

INTRODUCCIÓN

La presente tesis tiene como objetivo principal brindar al lector un panorama general de los lineamientos para el proceso de producción de agua purificada para uso farmacéutico libre de contaminación microbiológica por medio de información relevante que se ha establecido por las Normatividades internacionales y nacionales vigentes.

El capítulo de Industria Farmacéutica nos ofrece un panorama general de la industria farmacéutica, así como los servicios críticos involucrados para la producción de medicamentos, por ejemplo el agua purificada nivel 1 es un servicio crítico que debe cumplir con las especificaciones establecidas en la Normatividades internacionales y nacionales; el sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1 debe cumplir con los requisitos mínimos de instalación, operación y funcionalidad, siendo evaluados a escalas de tiempos definidos.

El agua purificada nivel 1 es utilizada como excipiente en la fabricación de medicamentos por ejemplo formas farmacéuticas de gelatina blanda, dicha materia prima para la formulación del medicamento debe cumplir con las especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, asegurando que los elementos que conforman al medicamento no pongan en riesgo la salud de los pacientes y este cumpla con su aptitud de uso para el cual fue diseñado.

El sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1 está constituido por operaciones unitarias para la producción de agua purificada, siendo el agua potable la materia prima de partida; la cual debe cumplir con las especificaciones que le atribuyen la calidad de agua potable, al ingresar el agua potable a los equipos de pretratamiento, su calidad se va modificando por las acciones que intervienen, modificando así sus propiedades fisicoquímicas y microbiológicas, hasta obtener agua potable en tratamiento pasando está a un pulido final mediante ósmosis inversa y electrodeionización, para obtener así la calidad de agua purificada nivel 1 y ser así enviada al LOOP de distribución dentro de las instalaciones de la planta de producción.

La FEUM establece que el agua potable en tratamiento y agua purificada debe contar con evidencia documentada que demuestre el cumplimiento de los parámetros de especificación, microbiológicos y fisicoquímicos para dictaminar la calidad del agua en sus diferentes etapas. El cumplimiento de las especificaciones microbiológicas y fisicoquímicas garantiza el uso del agua purificada nivel 1 como materia prima en la formulación de medicamentos de formas farmacéuticas de gelatina blanda. La metodologías utilizadas para el muestreo y análisis de agua en sus diferentes calidades, debe estar soportada por métodos farmacopeicos y en caso de no existir metodología establecida por la FEUM, debe demostrarse mediante recopilación de información reconocida por agencias regulatorias y

pruebas que la metodología utilizada para dictaminar la calidad del agua en sus diferentes etapas es equivalente a las Normatividades internacionales o nacionales.

Las normatividades nacionales e internacionales son muy claras y precisas en cuanto al aseguramiento de la calidad de los productos, materias primas e insumos utilizados para la fabricación de medicamentos; Un sistema de calidad efectivo debe cumplir con los requisitos regulatorios, además requiere que las desviaciones, fuera de especificación, errores o cualquier otro evento que salga de los parámetros definidos y controlados del proceso, sean investigados a fondo para determinar las causas que lo han provocado, del mismo modo debe ser registrado y valorado para conocer su impacto sobre la calidad del producto o productos, con el objetivo de evitar que se vuelvan a repetir.

La contaminación microbiológica del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada, indica una desviación o No conformidad de los parámetros establecidos para los mismos, los líderes de la organización deben actuar estableciendo las acciones correctivas y acciones preventivas a fin de eliminar la No conformidad detectada y evitar a futuro volver a repetir el evento. La causa que origina la Desviación o No conformidad es el elemento fundamental a tratar cuando hablamos de acciones correctivas y preventivas. Conocer la causa real con el mayor detalle facilita la toma de la acción acertada y mejora la eficacia de las mismas. Por otro lado, las acciones correctivas y preventivas son una parte fundamental del mecanismo de los ciclos de mejora continua de los sistemas de calidad, por lo cual resulta de suma relevancia establecer este mecanismo dentro de una organización.

Para evitar una contaminación microbiológica de agua purificada nivel 1, es necesario tomar todas las medidas necesarias a fin de evitar el No cumplimiento de las especificaciones de las operaciones unitarias, Esta tesis tiene como objetivo brindar al lector una guía del cumplimiento y lineamientos para evitar posible contaminación microbiológica en el sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1, la cual se enfoca principalmente a las acciones llevadas a cabo para la limpieza y sanitización del sistema.

DEFINICIONES

Acción correctiva: A las actividades que son planeadas y ejecutadas, con el fin de corregir una desviación o no conformidad.

Acción Preventiva: A las actividades que son planeadas y ejecutadas, para eliminar la causa de una desviación o no conformidad u otra situación potencialmente indeseable.

Biocapa: A las estructuras de microorganismos unidos entre sí y a la superficie por medio de polímeros extracelulares como proteínas, polisacáridos y ácidos nucleicos secretados por las células.

Biocarga: Al número y tipo de microorganismos en un sistema dado.

Buenas Prácticas de Fabricación: Al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los medicamentos elaborados tengan y mantengan las características de seguridad, eficacia y calidad requeridas para su uso.

Calibración: La demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones apropiados.

Coliformes fecales: A los bacilos cortos Gram negativos, anaerobios facultativos, que fermentan la lactosa con producción de ácido y de gas a $45,5 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ en 24 a 48 h.

Coliformes: A los bacilos Gram negativos, no esporulados, aerobios o anaerobios facultativos que a $32-35^{\circ}\text{C}$ fermentan la lactosa con formación de ácido y gas en un tiempo no mayor a 48 h.

Contaminación: A la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

Escherichia coli: Al microorganismo que está presente en el intestino del hombre y animales de sangre caliente, Gram negativo, anaerobio facultativo que en presencia de lactosa es capaz de fermentarla produciendo ácido y gas a $35-37^{\circ}\text{C}$.

Forma farmacéutica: A la disposición física que se da a los fármacos y aditivos para constituir un medicamento y facilitar su dosificación y administración.

Limpieza: Al proceso para la disminución de partículas no viables a niveles establecidos.

Medicamento: A toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilita-torio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas o biológicas. Cuando un producto contenga nutrientes, será considerado como medicamento, siempre y cuando se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociadas vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en

concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la de indicación de su uso contenga efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.

Mesofílico aerobio: Al microorganismo capaz de crecer en presencia de oxígeno y cuya temperatura óptima de crecimiento se encuentra entre los 20 y 37°C.

Muestra: A la parte o porción extraída de un conjunto por métodos que permiten considerarla como representativa del mismo.

Partículas viables: A cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.

Registros: A la evidencia de las acciones realizadas para demostrar el cumplimiento de las instrucciones.

Reporte: Al documento de la realización de operaciones, proyectos o investigaciones específicas, que incluye resultados, conclusiones y recomendaciones.

Salmonella sp: Al bacilo Gram negativo, aerobio o anaerobio facultativo, no esporulados, generalmente lactosas negativas y móviles. Es una bacteria patógena para el hombre y algunos animales.

Sanitización: A la acción de eliminar o reducir los niveles de partículas viables por medio de agentes físicos o químicos, posterior a la actividad de limpieza.

Staphylococcus aureus: A los cocos de 0,8 a 1,2µm, Gram positivo, anaerobio facultativo, no esporulados, inmóvil, catalasa positiva, capaz de producir toxinas y otras enzimas relacionadas con su patogenicidad.

Unidades Formadoras de Colonias: Al término que se utiliza para reportar la cuenta de colonias en placa, presuponiendo que cada colonia proviene de un solo microorganismo.

Validación: A la evidencia documental generada a través de la recopilaciones y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez.

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

‰: por ciento

±: más/menos

°C: grados Celsius

μ: micras

μs/cm: micro siems por centímetro

AE-01: Analizador de cloro

APO: Agua Potable

APT: Agua Potable en Tratamiento

APUN: Agua Purificada Nivel 1

AQUA-01: Sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada

AV-01: Válvula de diafragma automática

bars: barómetros

BPF: Buenas Prácticas de Fabricación

CEDI: Electrodeionizador

Cl₂: Cloro

CO₂: Dióxido de Carbono o Bióxido de Carbono

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios

CT-01: Tanque de almacenamiento de cloro

CV-01: Válvula de retención

DI: Deionizador

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DP-01: Bomba de dosificación

DV-01: Válvula de tres vías

E. coli: *Escherichia coli*

F-01: Filtro de 25 micras

F-02: Filtro de 5 micras

FDA: Federation Drug and Administration

FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

ft³: pies cúbicos

FV-01: Válvula fleco 1

FV-02: Válvula fleco 2

g: gramo:

H: horas

L: litros

lph: litros por hora

LS-01: Switch de nivel del CT-01

mg/l: miligramos por litro

mL: mililitro

mm: milímetro

N: Normal

NaCl: Cloruro de Sodio

nm: nanómetros

NMP: Número más probable

NOM: Norma Oficial Mexicana

pH: potencial de Hidrógeno

PI: Pressure identification por sus siglas en inglés o Identificador de presión

PI-01: Manómetro de identificación de presión a la entrada filtro 25 micras

PI-02: Manómetro de identificación de presión a la salida filtro de 25 micras

PI-03: Manómetro de identificación de presión 3

PI-04: Manómetro de identificación de presión 4

PNO: Procedimiento Normalizado de Operación

ppm: partes por millón

PS: Presures witch por sus siglas en inlgés o Switch de presión

PS-01: Switch de presión

RO: Reverse ósmosis por siglas en inglés u ósmosis inversa

S. aureus: *Staphylococcus aureus*

SF-01: Suavizador No. 1

SF-02: Suavizador No. 2

ST-01: Tanque de salmuera

SV-03: Entrada a la bomba de alta presión

SV-04: Primer permeado de ósmosis inversa

SV-05: Segundo permeado de ósmosis inversa

SV-06: Tercer permeado de ósmosis inversa

SV-07: Salida del CEDI

SV-201: Descarga de la Bomba del LOOP

SV-202: Salida del Intercambiador

SV-01: Salida de agua de los suavizadores

SV-02: Entrada al sistema de bombeo

TK-01: Tanque de balance

TOC: Carbono Orgánico Total

UFC/mL: Unidades Formadoras de Colonias por mililitro

UFC: Unidades Formadoras de Colonias

USP: United States Pharmacopea por sus siglas en inglés

UV: Ultra Violeta

A. GENERALIDADES

En la industria farmacéutica el agua purificada nivel 1 es un servicio crítico que debe contar con la calidad necesaria para cumplir con las BPF. El agua purificada está involucrada directamente en el producto, debido a que es usada en la formulación de medicamentos, además que es usada en el lavado de equipos e instrumentos que están en contacto directo con el producto, es por eso que debe garantizar la calidad del agua purificada.

Para la generación del agua purificada se cuenta con un sistema de purificación integrado por un sistema de filtros, suavizadores, ósmosis inversa y electrodeionización, para el sistema de filtros y distribución se tiene un tanque de almacenamiento y una bomba que se encarga de mantener circulando agua purificada por todo el loop de distribución de la planta.

Durante la calificación del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1 se calificaron cuatro etapas; Diseño, Instalación, Operación y funcionalidad. Una vez concluido lo anterior, se validó el sistema para garantizar que la calidad de agua purificada nivel 1 producida, cumpliera con las especificaciones que establece la Monografía de Agua purificada Nivel 1 en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y cuya conclusión documentada y registrada, evidenciará el buen cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.

Con la información obtenida de la validación se estableció un plan de limpieza y sanitización periódica para el sistema de generación, almacenamiento y distribución.

El proceso de sanitización consiste en circular agua a 80°C durante 2 horas por el sistema de generación, almacenamiento y distribución, así mismo está establecido la frecuencia con la que debe realizarse la limpieza y/o sanitización, siendo esto las medidas necesarias para obtener un producto que cumpla con la especificación establecida por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

1. INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Es el sector industrial con mayores requerimientos, exigencias tecnológicas y de infraestructura para la producción de sus productos, debido a la estricta regulación con las que son monitoreadas y controladas, tanto localmente como internacionalmente. Este tipo de industria está dedicada a la producción y preparación de productos químicos medicinales y es catalogada entre las industrias más importantes del mundo, por la enorme cantidad de proyectos de investigación, gracias a las cuales ha puesto a disposición de los médicos y de la sociedad, una gran cantidad de fármacos y biológicos que han sido de gran beneficio para los enfermos, en muchos casos curando enfermedades que en el pasado provocaban un sin número de muertes. Algunas empresas del sector sintetizan principios activos y posteriormente los preparan para su uso médico mediante operaciones unitarias hasta lograr obtener un producto terminado que será puesto en los diferentes canales de distribución para su uso en humanos y animales. Existen diversas formas farmacéuticas cuya disposición individualizada se adaptan a los principios activos y excipientes para constituir un medicamento.

Se distinguen tres mercados importantes:

- Éticos o de prescripción médica. Son productos patentados y comercializados por laboratorios en todo el mundo que representan el mayor porcentaje de las ventas para esta Industria.
- OTC (over-the-counter): que se exhiben al público y que se venden sin receta médica. Estos medicamentos son anunciados en medios masivos como televisión, radio, revistas, etc.
- Genéricos que son copias de marcas de productos éticos con patentes vencidas en el mercado. Estos medicamentos se venden a precios muy bajos con respecto a las marcas originales.

Algunas compañías farmacéuticas realizan tareas de investigación y desarrollo con el fin de introducir nuevos tratamientos mejorados. En algunos países, cada etapa de las pruebas de nuevos fármacos con animales domésticos o con seres humanos, debe recibir la autorización de los organismos reguladores nacionales. Si se produce la aprobación final se concede la aprobación para utilizarlos en condiciones determinadas.

La industria farmacéutica es cada vez más compleja, caracterizándose por el empleo de procesos de diversas operaciones unitarias, en los que el producto de una etapa es el material de partida de la siguiente, hasta que se obtiene el producto terminado. Los procesos de fabricación funcionan durante períodos de tiempos limitados, antes de

modificar los materiales, el equipo y los servicios críticos para preparar un nuevo proceso.

Los medicamentos fabricados en las industrias farmacéuticas son elaborados a partir de mezclas de sustancias de origen natural o sintético que tienen efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorios, que se presenta en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas o biológicas. Además de contener principios activos, contiene mezcla de excipientes que sirven de materia prima.

En el laboratorio de medicamento para el cual está enfocado este tema, fabrica formas farmacéuticas de gelatina blanda. Las cubiertas de las cápsulas son de gelatina u otras sustancias, cuya consistencia puede adaptarse por adición de sustancias como glicerol o sorbitol. También pueden añadirse otros excipientes, tales como tensoactivos, opacificantes, conservantes antimicrobianos, edulcorantes, colorante autorizados por la Autoridad competente y aromatizantes.

Las cápsulas pueden llevar inscripciones en su superficie. El contenido de las cápsulas puede ser de consistencia sólida, líquida o pastosa. Está constituido por uno o más principios activos, con o sin excipientes tales como disolventes, diluyentes, lubricantes y disgregantes. El contenido no causa deterioro de la cubierta. Ésta, sin embargo, es atacada por los jugos digestivos, liberando el contenido. Para la fabricación de este contenido y gelatina se utiliza como materia prima agua purificada nivel 1, misma que debe cumplir con la aptitud de uso que establece la FEUM vigente.

El agua purificada debe cumplir con las especificaciones establecidas en la monografía respectiva. Se usa como ingrediente en la fabricación de productos farmacéuticos no inyectables, en la limpieza de algunos equipos y en las fases finales de síntesis de algunos principios activos.

El agua en la industria farmacéutica se denomina agua de uso farmacéutico, y debe ser preparada a partir de agua potable. El agua de uso farmacéutico a su vez puede tener diferentes calidades dependiendo de la vía de administración de los productos farmacéuticos.

1.1. Definición de Industria Farmacéutica

Elemento importante de los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo; está constituida por numerosas organizaciones públicas y privadas dedicadas al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la

salud humana y animal. Su fundamento es la investigación y desarrollo de medicamentos para la diagnosis, prevenir o tratar enfermedades.

1.2.Historia

La sociedad mexicana heredó de la cultura tolteca los principios mágicos religiosos del concepto salud y enfermedad. La interpretación de la enfermedad fue un gran reto para los mexicanos, buscando todos los remedios para vencerla, llegando a establecer un registro impresionante de plantas, animales y minerales; el médico(Tlamatzica) y los farmacéuticos (Panamacani), eran considerados personas de gran rango.

En la época colonial la farmacia prehispánica fue sustituida por los conocimientos traídos de Europa; sin embargo se asimilaron e incorporaron conceptos e ideas mexicanas para su enriquecimiento. En 1552 fue traducido al latín por Juan Badiano el primer libro de farmacología y herbolaria del continente americano, compilación extraordinaria del Mexica Martín de la Cruz. En el siglo XVI y principios del XVII para ser boticario y administrar una botica era necesario aprobar varias pruebas ante el cabildo y el protomedicato. En 1799 se ordenó la eliminación del real tribunal del protomedicato, separando por completo las facultades de medicina, cirugía y farmacia. Posteriormente, en 1833 el doctor Valentín Gómez Farías, entonces Presidente de la República, establece la cátedra de Farmacia en el Colegio de Medicina.

Los orígenes de la industria químico-farmacéutica en México se remontan al siglo XIX cuando Don Leopoldo Río de la Loza inició la producción industrial de diversos productos químicos. A finales del siglo XIX y principios del XX se generaron grandes descubrimientos para la terapéutica mundial, como son las vacunas, la aspirina, las sulfas y la penicilina.

En México en el año 1940 se dio el desarrollo científico más importante en el área de la salud, la producción industrial de hormonas esteroideas. Estos productos con aplicación en diversos padecimientos se producían en pequeñísimas cantidades al encontrarse en concentraciones muy bajas en fluidos orgánicos, mediante un proceso de extracción y purificación complicado.

Con este desarrollo a través de varias empresas, nuestro país se convirtió en el principal proveedor de hormonas esteroideas a nivel mundial. Además, en forma muy importante para nuestro país se formaron y desarrollaron grupos científicos de alto nivel en las áreas químico-farmacéuticas así mismo médicas que han tenido una gran importancia en la formación de recursos humanos. Desafortunadamente, la aplicación de políticas equivocadas así como el desarrollo de nuevas fuentes de abastecimiento de materias primas en diversas partes del mundo, disminuyeron la participación de

México en el mercado internacional. La producción de medicamentos de calidad, eficaces y seguros es fundamental para ofrecer servicios de salud de calidad a su población mejorando en calidad de vida, y adicionalmente propicia el desarrollo de recursos humanos, tecnología y promueve la inversión productiva. Por el contrario, un país que depende en alto grado de medicamentos de importación, pone en riesgo la salud de su población.

1.3.Generalidades.

Algunas compañías farmacéuticas trabajan tanto en los mercados nacionales como en los transnacionales. Sus actividades están sometidas a normas nacionales e internacionales aplicables al desarrollo, aprobación de fármacos, fabricación, control de calidad, comercialización y ventas.

Los modernos avances científicos y tecnológicos aceleran el descubrimiento y desarrollo de productos farmacéuticos innovadores dotados de mejor actividad terapéutica y menos efectos secundarios. En este sentido los biólogos moleculares, químicos y farmacéuticos mejoran los beneficios de los fármacos aumentando su actividad y especificidad.

Para la elaboración de estos medicamento es necesario llevar a cabo proyectos de investigación que requieren enormes recursos económicos, cuyo resultado final es siempre incierto. La razón por la cual la producción de los medicamentos deba basarse en procesos de investigación que tienen que ver con la salud del hombre, debe tener una amplia base científica. Sin embargo, la búsqueda de nuevos procesos para mejorar la calidad y el costo de los productos es fundamental para el mantenimiento de la competitividad de la empresa así como proteger la salud del consumidor.

La fabricación de medicamentos de diferentes formas farmacéuticas al salir al mercado, estos deben cumplir con los más altos estándares de calidad y cumplir con las normas nacionales e internacionales, además de garantizar mediante un sistema de gestión de la calidad que el producto cumple con su aptitud de uso para el cual fue diseñado.

1.4.Sistemas Críticos involucrados en la fabricación de medicamentos.

Son aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos.

1.4.1. Aire comprimido

El aire comprimido es un servicio crítico en la fabricación de medicamentos debiendo cumplir con la calidad del área donde se suministre este servicio. Es usado en diversas

aplicaciones, por ejemplo, en el funcionamiento de equipos, en sistemas de lavado o equipo de limpieza, sistemas de aspersión, instrumentación, entre otros. Además de contar con un sistema de generación de aire comprimido capaz de abastecer la demanda requerida, asegurando su calidad. Debido a que el aire puede estar en contacto con el producto, debe estar libre de partículas contaminantes, aceite y libre de humedad en la operación de los equipos, lo anterior ayuda a prolongar la vida útil tanto de sus partes como de los equipos mismos.

Las aplicaciones que tiene son numerosas, de las cuales se mencionan algunas, p.ej., es empleado como un fluido de limpieza, refrigerante, elemento transportador, activador de herramientas neumáticas y de diversos sistemas de control; además, puede mezclarse con varios productos y resulta indispensable en infinidad de maquinaria; en la actualidad, muchos procesos robotizados no se conciben sin este importante recurso.

Está compuesto básicamente de nitrógeno (78%), oxígeno (21%), argón (0.9%) y trazas (0.1%) de dióxido de carbono, neón, helio y kriptón; físicamente es inodoro, incoloro y no tiene sabor. Se obtiene a partir del aire del ambiente atrapado en un mecanismo donde se incrementa su presión por la reducción del volumen, a través de un proceso mecánico. La máquina que realiza este trabajo es conocida como compresor.

1.4.2. Aire acondicionado

El aire acondicionado funciona a partir de la puesta en circulación del aire de un espacio cerrado. Esta puesta en circulación suma, además, la variación que se genera en temperatura y en humedad a partir de la entrada de aire frío y de la salida del aire más caliente o cálido. Hay dos tipos principales de sistemas de aire acondicionado: los centralizados y los autónomos. Los centralizados son los que dependen de un sistema central como por ejemplo una caldera que recibe y otorga el tipo de aire específico, mientras que los segundos son los más comunes por ejemplo aquellos que se encuentran en los hogares, en locales, etc.

Es importante saber que los aires acondicionados como aparatos de cambio del aire, pueden realizar tanto la refrigeración como la calefacción de los ambientes. Es importante señalar que la refrigeración debe sumar la deshumectación del ambiente, ya que la humedad a niveles altos provoca un incremento en la temperatura, la calefacción debe humectar el ambiente para impedir que este se vuelva muy seco y peligroso para la salud.

Los aires acondicionados se componen de varias partes que pueden realizarse en el mismo equipo o fuera de él. Como la mayoría de estos aparatos requiere un ventilador externo, se considera que el daño que los aires acondicionados generan al medio ambiente es alto por alterar la humedad y temperatura. Es decir que, en cierto sentido,

los aires acondicionados buscan neutralizar un fenómeno con el cual colaboran directamente.

1.4.3. Agua purificada

En la industria farmacéutica el agua purificada es un servicio crítico que debe contar con la calidad necesaria para cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación. Los sistemas de purificación, circulación y almacenamiento del agua purificada deben considerar elementos protectores que eviten la proliferación microbiana. Estos sistemas también requieren de un programa frecuente de sanitización y monitoreo microbiológico que garantice la adecuada calidad microbiológica y fisicoquímica en los puntos de uso. El agua purificada se prepara a partir de Agua potable, sometiendo a procesos combinados de desionización, ablandamiento, descloración, y/o filtración. Ver “Tabla No. 1. Agua purificada nivel 1 para uso farmacéutico”.

PROCESO	TIPO DE AGUA	USO TÍPICO
Cloración Floculación Filtración gruesa Limpieza general	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Agua potable</div> <div style="text-align: center; margin: 5px 0;">↓</div>	Fabricación de sustancias activas farmacéuticas Producto de agua
Descloración Ablandamiento Desionización Osmosis inversa Electrodesionización Filtración fina Luz ultravioleta	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Agua purificada Nivel 1</div>	Fabricación de principios activos Fabricación de productos orales y tópicos Fabricación de óvulos y supositorios Lavado de envases Limpieza de equipos

Tabla No. 1. Agua purificada nivel 1 para uso farmacéutico, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2010, Décima edición.

Existen agencias reguladoras en la calidad del agua purificada nivel 1, p.ej., la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos define los requerimientos de uso de los grados específicos de agua purificada para diferentes formas farmacéuticas o diferentes estadios durante el lavado, síntesis, fabricación o formulación.

La calidad del agua suministrada en cualquier proceso farmacéutico debe ser consistente con la calidad requerida para el producto final. Se podría requerir una especificación más exigente dependiendo del uso deseado del producto y en el proceso usado para fabricar diferentes formas farmacéuticas, es responsabilidad de cada fabricante establecer la lógica para su especificación de calidad de agua basado en la calidad requerida del producto final.

Los usos del agua farmacéutica se pueden categorizar como:

- Materia prima para una forma farmacéutica.
- Limpieza de equipo y enjuague

1.4.4. Vapor de Agua

El vapor de agua es un servicio muy común en la industria, se utiliza para proporcionar energía térmica a diferentes procesos: transformación de materiales, calefacción, transferencia de calor y como una fuente de impulso. En la industria farmacéutica el vapor también es usado en procesos de esterilización de equipos, instrumentos y materiales, o en procesos y equipos en donde puede entrar en contacto directo con el producto, es por esto que para la generación de vapor se deberá usar agua potable, libre de aditivos volátiles.

La ausencia de regulaciones que gobiernan el uso de vapor en los procesos farmacéuticos ha resultado en la proliferación de diferentes procesos e interpretaciones, p.ej., el uso de vapor limpio donde una forma de vapor de servicio sería adecuado para mantener la calidad del producto.

Los requerimientos de pureza para vapor usado en la manufactura farmacéutica, están controlados por las características del producto, proceso de manufactura, y el uso deseado del producto. El fabricante del producto es responsable para asegurar que el vapor usado para procesar sea apropiado. Las operaciones de manufactura típicamente generan y distribuyen solo uno o dos grados de pureza, comúnmente agrupados.

El vapor farmacéutico limpio es generado a partir de agua tratada libre de aditivos volátiles, tales como aminas o hidrazinas, y es usado para desinfección térmica o procesos de esterilización. Es considerado especialmente importante para excluir tal contaminación de fármacos inyectables.

2. AGUA PURIFICADA NIVEL 1

El agua es el servicio crítico más utilizado en la industria farmacéutica, ya sea como disolvente o ingrediente para los preparados farmacéuticos, en el lavado de envase o en las operaciones de limpieza de áreas y equipos durante los procesos de fabricación. Existen diferentes tipos de agua para uso farmacéutico, cuyas características se detallan en las monografías que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Por esto, los sistemas para la producción de agua farmacéutica constituyen un componente clave en todas las instalaciones farmacéuticas. La naturaleza de la producción de aguas farmacéuticas es minimizar o eliminar fuentes potenciales de contaminación.

La calidad de agua purificada no es únicamente crítica desde un punto de vista regulatorio, sino también desde un punto de vista financiero. Las especificaciones de agua farmacéutica tienen el impacto más duro en los costos del ciclo de vida del sistema, por lo que se debe comprobar que todas las aguas farmacéuticas, pueden ser producidas consistentemente con la especificación.

Los fabricantes necesitan definir la pureza de agua apropiada basada en el entendimiento de un proceso racional y la capacidad del sistema. Deben determinar la capacidad específica de purificación para cada uno de los pasos del proceso, las limitaciones de cada operación unitaria, y los parámetros críticos, que afectan la calidad especificada de agua tanto química, física o biológico.

Los requerimientos de las monografías oficiales para Agua purificada nivel 1, dictan los siguientes parámetros:

- Sea obtenida de agua potable,
- No contenga sustancias añadidas,
- Sea obtenida por un proceso adecuado,
- Cumpla los requerimientos de Conductividad de Agua,
- Cumpla con los requerimientos de Carbono Orgánico Total (TOC),
- La calidad microbiológica del agua deberá estar controlada y demostrada mediante evidencia documentada, a fin de garantizar el uso para los fines que ésta será destinada.

La materia prima que se utiliza para la producción de agua purificada nivel 1 es el agua potable, la cual es fácil que se contamine ya sea por bacterias o por otro tipo de microorganismo como algas, protozoos, larvas de tremátodos, tenias, lombrices etc. En cuanto a las bacterias encontramos en el agua a los géneros Pseudomona, Bacillus, Aurobacillus, Clostridium, Streptococcus, Escherichia, Nitrobacter, Proteus, Salmonella, Shigella y Vibrio cholerae siendo estos últimos los causantes de más problemas de salud en el hombre.

Un sistema de agua debe cumplir estos objetivos y se debe establecer un programa de monitoreo así mismo ser documentado a fin de evidenciar que cumple con los lineamientos establecidos por las normatividades nacionales e internacionales.

2.1. Guías aplicables

La finalidad de las Guías es apoyar el desarrollo y la ejecución de estrategias de gestión de riesgos que garanticen la inocuidad del abastecimiento de agua purificada nivel 1 por medio del control de los componentes peligrosos del agua. Estas estrategias pueden incluir normas nacionales e internacionales, desarrolladas basándose en la información científica que proporcionan las Guías. En función del uso al cual estará destinada el agua, se requerirán especificaciones químicas y microbiológicas determinadas las cuales se obtienen en las diferentes farmacopeas, que así mismo, recolectan los distintos métodos de obtención y ensayos.

A continuación se menciona las principales normativas de aplicación que regulan las diferentes calidades de agua en la Industria Farmacéutica reconocidas internacionalmente:

- Farmacopea Europea,
- Farmacopea de los Estados Unidos,
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos,
- 21 CFR- Code Federation Regulations,
- Federal Drugs and Administration, Guide to Inspections of High Purity Water Systems
- Normas de Buenas Prácticas de Fabricación.

Ver Tabla No. 2 “Tipos de agua farmacéutica”.

La USP es una Guía para producir productos medicinales para el consumo dentro de Estados Unidos. Especifica los estándares de calidad, pureza, empaquetamiento, y etiquetado para cierta cantidad de aguas incluyendo las siguientes: Agua para inyectables y Agua Purificada usada en la preparación de formas de dosificación compendial.

La FEUM cubre dos calidades de agua purificada Agua purificada Nivel 1 y Agua purificada Nivel 2.

FARMACOPEA	TIPOS DE AGUA FARMACEUTICA			
	AGUA POTABLE	AGUA PURIFICADA	AGUA ALTAMENTE PURIFICADA	AGUA PARA INYECTABLES
	OBTENCIÓN			
Farmacopea europea (PhEur.)	N/A	Destilación o Intercambio de iones o cualquier otro procedimiento apropiado a partir de agua potable	Doble ósmosis inversa más desionización/ ultrafiltración a partir del agua purificada.	Destilación del agua potable o agua purificada. La primera fracción de destilado, debe rechazarse.
Farmacopea Americana (USP)	N/A	Destilación, desionización, intercambio iónico, ósmosis inversa, filtración y otros métodos adecuados.		Destilación u ósmosis inversa del agua purificada.
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)	N/A	Se prepara a partir de Agua Potable, sometiéndola a procesos combinados de desionización, ablandamiento, descloración, y/o filtración.	Se prepara a partir de Agua Potable con los pretatamientos necesario que pueda incluir desionización, ósmosis inversa y/o ultrafiltración. La destilación en la etapa final, también son adecuados para la producción de agua purificada nivel 2	El agua purificada también puede ser utilizada como punto de partida, sometiéndola de igual manera a un proceso de destilación. Debe incluir Microfiltración y Ultrafiltración en su última etapa de proceso.
USOS				
	Fuente de agua prescrita para la producción de agua para uso farmacéutico.	Fabricación de principios activos. Fabricación de óvulos y supositorios. Fabricación de productos orales y tópicos.	Fabricación de algunas formas tópicas que requieren alta pureza microbiológica.	Fabricación de formas inyectables. Lavado de envase y equipo.

	El agua potable puede emplearse en las etapas iniciales de la síntesis química de las sustancias activas farmacéuticas así como en la limpieza de los equipos empleados para su producción.	Para el lavado de equipos. Se ha de tener en cuenta que la última limpieza o enjuague de equipos debe realizarse con agua de la misma calidad que la empleada en la preparación.	Fabricación de formas oftálmicas. Fabricación de productos que requieren el uso de agua de alta pureza microbiológica (excepto inyectables).	Lavado de envase y equipo. Fabricación de sustancias activas y aditivos para uso parenteral.
--	---	--	--	--

Tabla No. 2 “Tipos de Agua Farmacéutica”.

2.2. Aplicaciones del uso de agua purificada Nivel 1

El agua purificada nivel 1 debe cumplir con las especificaciones establecidas en la monografía respectiva. Se usa como ingrediente en la fabricación de productos farmacéuticos no inyectables, en la limpieza de algunos equipos y en las fases finales de síntesis de algunos principios activos.

2.3. Sistemas de producción de agua purificada Nivel 1

Los atributos de calidad del agua para una aplicación farmacéutica están dictados por los requisitos de su uso. Los sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1; en el área farmacéutica deben ser diseñados, instalados, puestos en arranque, validados y mantenidos para asegurar la producción confiable de una calidad de agua.

No deben ser operados por encima de su capacidad para la que fueron diseñados. El agua debe ser generada, almacenada y distribuida de tal manera que se prevenga la contaminación inaceptable ya sea química, física o microbiológica.

El uso de los sistemas luego de la instalación, arranque, validación y cualquier trabajo de mantenimiento o modificación no planeada, debe ser aprobado por el departamento de Aseguramiento de calidad. Si ya existe aprobación para tareas programadas de mantenimiento preventivo, no necesitarán ser aprobadas después de su implementación. Para asegurarse que el sistema cumple con los parámetros definidos, este debe monitorearse con frecuencia para evaluar la calidad fisicoquímica y microbiológica. Se debe monitorear también el desempeño de los sistemas de purificación, almacenamiento y distribución del agua.

La sanitización química de los sistemas de agua sea parte del programa de control de biocontaminación, lo cual es necesario seguir un procedimiento validado para asegurar que el agente sanitizante sea removido con efectividad.

El agua purificada pasa por una serie de operaciones unitarias en la cuales se retienen partículas extrañas indeseables en la calidad del producto, p. ej., se mencionan las siguientes:

- Pasa por destilación, mediante el uso de resinas de intercambio iónico o por ósmosis inversa.
- Luz UV (240-280nm), el calor o la filtración para limitar la proliferación de microorganismos.
- Para remover microorganismos y bacterias de materiales termolábiles se usan filtros de membrana.
- A menudo se utilizan dos o más métodos para la producción del agua deseada, por ejemplo, filtración y destilación o filtración, ósmosis inversa e intercambio iónico.

La producción de agua para uso farmacéutico emplea operaciones unitarias secuenciales que dan por resultado los atributos específicos de calidad del agua y proteger la operación de los pasos de proceso subsecuente.

3. SISTEMA DE PRODUCCIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PURIFICADA NIVEL 1

En el laboratorio de medicamentos de formas farmacéutica de cápsula blanda, el agua purificada nivel 1 está involucrada directamente en el producto, debido a que es usada en la preparación del contenido, gelatina y del colorante usado en el producto, además de ocuparse en la preparación del producto, se usa en el lavado de equipos e instrumentos que están en contacto directo con el producto, es por esto que se debe garantizar la calidad del agua purificada nivel 1. Para la generación del agua purificada nivel 1 se cuenta con un sistema de purificación integrado por un sistema de filtros, suavizadores, ósmosis inversa y electrodeionización. Para el almacenamiento y distribución se tiene un tanque de almacenamiento y una bomba que se encarga de mantener circulando agua purificada por todo el Loop de distribución de la planta.

El plan de validación fue diseñado para establecer la aptitud del sistema y proporcionar un entendimiento completo de los mecanismos de purificación, las condiciones de los intervalos de operación, el pretratamiento requerido, y el modo de falla común. También se demostró la efectividad del esquema de monitoreo y se establecieron los requisitos para el mantenimiento de la validación. Pueden ser útiles las pruebas llevadas a cabo en una instalación piloto para definir los parámetros de operaciones, la calidad de agua esperada y la identificación de los modos de falla. Sin embargo, la calificación de la operación unitaria específica sólo puede llevarse a cabo como parte del sistema operacional instalado.

La selección de las operaciones unitarias específicas y las características de diseño para un sistema de agua deberán considerar la calidad del agua de alimentación, la tecnología escogida para los subsecuentes pasos de proceso, la magnitud y complejidad del sistema de distribución y los requisitos compendiales correspondientes.

Los párrafos siguientes son una breve descripción de operaciones unitarias seleccionadas y los puntos de validación asociados con ellos.

Pretratamiento

Prefiltración: El equipo cuenta con un filtro cartucho de 25 micras, para retención de sólidos suspendidos en el agua de alimentación.

Suavizadores Duplex: El fin del suavizador es retirar calcio y magnesio para evitar incrustaciones en tuberías y membranas, su operación automática entrega agua libre de dureza en todo momento debido a que pone a funcionar el equipo regenerado y pone en regeneración al tanque que se agotó, esto lo efectúa de forma automática por volumen de agua registrada.

El suavizador hace su función a través de resinas de intercambio iónico de tipo catiónicas que sustituyen el calcio y el magnesio del agua por sodio. Para esto las resinas requieren una regeneración con NaCl para recuperar su capacidad de intercambio. Cada suavizador debe de contener 1.5 ft³ de resina y 0.3 ft³ de gravilla.

Metabisulfito de sodio: Elimina el cloro en el agua, ya que las membranas de ósmosis inversa y el electrodeionizador son muy sensibles a este compuesto. Su dosificación se hace por medio de una bomba y un sistema analizador de cloro libre residual. La concentración de cloro después de la dosificación de metabisulfito debe de ser de 0 ppm.

Filtro de 5 µ: Retiene finos de resina del suavizador, partículas suspendidas en las dosificaciones y hace una homogenización entre el agua de alimentación y los químicos dosificados.

Tanque de balance: Recupera un porcentaje del concentrado de la ósmosis inversa, de recirculación de agua en caso de no estarla consumiendo en un proceso de sanitización.

Intercambiador de calor: Realiza una doble función en proceso de producción de agua, para enfriar el agua y mejorar la eficiencia de las membranas de ósmosis inversa y en proceso de sanitización para calentando el agua hasta la temperatura requerida para sanitizar el equipo.

Dosificador de anticrustante: Evita que se creen incrustaciones minerales, en su mayoría, en las membranas aumentando su periodo de limpieza y su tiempo de vida útil. Esta dosificación se hace por medio de una bomba.

Sosa cáustica: Eleva el pH del agua y así disminuir la creación de CO₂ en el proceso de ósmosis inversa mejorando la calidad del agua producto.

Ósmosis inversa: Remueve la mayoría de sólidos disueltos (orgánicos o inorgánicos) y microorganismos en el agua. Este proceso se lleva a cabo mediante una configuración multi-etapas de membranas de ósmosis inversa y una bomba de alta presión, además se realiza aplicando una presión exterior hidráulica al agua con mayor concentración de sales, de tal manera que se crea una corriente inversa de agua pura a través de la membrana semipermeable. La velocidad a la que se difunde el agua pura a través de la membrana dependerá de la presión hidráulica aplicada.

Pulido final

Electrodeionizador: Para eliminar los restos de minerales disueltos, y sales ionizadas se usa un módulo de electrodeionización continua, el cual se regenera mediante corriente eléctrica por lo cual no requiere químicos para su regeneración.

Filtro de 0.22 μ : Este filtro es un seguro de la calidad del agua, ya que si en algún momento empieza una fuga en algún poro de la membrana puede tener repercusiones para nuestra calidad del agua. Este filtro es un respaldo para poder asegurar la producción de agua purificada.

3.1 Descripción general del sistema de producción de agua purificada

La configuración de distribución debe permitir el flujo continuo de agua en la tubería por medio de recirculación o deberá permitir una purga periódica del sistema. Las bombas deben estar diseñadas para proporcionar condiciones de flujo turbulento total para retrasar el desarrollo de biocapas. Los componentes y líneas de distribución deben tener pendiente y estar acoplados con puntos de drenado de manera total que el sistema pueda drenarse completamente. En el sistema de distribución, cuando el agua se circula a alta temperatura, deberán evitarse las zonas de estancamiento y las zonas de flujo lento, y en los puntos de ensamble de las válvulas deberá existir una relación de longitud a diámetro de 6 o menor.

Para dar una explicación general de cómo funciona el sistema seguiremos el recorrido del ingreso del agua potable al equipo, hasta su salida como agua purificada.

El agua potable ingresa al equipo a una presión entre 3-5 bars con un flujo entre 2000-2500 lph a un filtro de cartucho de 25 micras (F-01), donde se remueven partículas de gran tamaño, este filtro cuenta con un manómetro a la entrada de agua (PI-01) y otro a la salida (PI-02) para poder identificar, por medio del diferencial de presión, si el filtro está saturado y éste deba ser remplazado. El diferencial de presión para determinar la saturación del filtro no debe de ser mayor al 10% entre lecturas.

A la salida del filtro se cuenta con un switch de presión (PS-01), que se activa con una presión mínima de 1 bar, sirve para verificar la presencia de agua, y así controlar que la dosificación de metabisulfito sea adecuada y no se realice cuando no haya alimentación de agua.

El agua filtrada entra a los suavizadores (SF-01 o SF-02) donde es removida la dureza del agua, este suavizador funciona en paralelo intercalándose por medio de una válvula de 3 vías (DV-01). La regeneración de estos es por medio de un tanque de salmuera (ST-01) la

cual se realiza automáticamente en el suavizador que no está en operación. La regeneración de cada suavizador se realizara cada 30 000 litros, (cálculo basado en el análisis físico-químico proporcionado por el cliente), o cuando la calidad del agua a la salida de cualquier tanque sea diferente a 0 ppm de dureza. El regenerante es agua saturada de NaCl (salmuera), y automáticamente el sistema lo succiona cuando sea necesario. La regeneración de estos suavizadores es realizada por control de las válvulas fleck (FV-01 y FV-02), independientemente al Sistema de control por lo que estas regeneraciones no se verán reflejadas en la interfase del equipo.

A continuación de los suavizadores, se localiza una válvula de muestreo (**SV-01**) donde se puede verificar la calidad del agua después de ser suavizada. Posterior a ello se encuentra una derivación con una válvula de retención (CV-01) por donde se dosificará el metabisulfito de sodio. La cantidad a dosificar es controlada por un analizador de cloro (AE-01) que influye proporcionalmente en la velocidad de la bomba de dosificación (DP-01). Esta bomba cuenta con un tanque de almacenamiento (CT-01) y un switch de nivel (LS-01) de 2 puntos, el primer punto manda una alarma visual en la bomba, y el punto más bajo manda a parar la bomba de dosificación. Después de esta dosificación se encuentra un manómetro (PI-03) con el cual podemos saber si nuestro suavizador esta obstruido por algún tipo de contaminante por medio del diferencial de presión entre este manómetro y el manómetro (PI-02). Después de la dosificación se encuentra un filtro de 5 micras (F-02), este filtro cuenta con un manómetro (PI-03) anterior al filtro y uno (PI-04) posterior para determinar su saturación por medio de diferencial de presión. El diferencial de presión para determinar la saturación del filtro no debe de ser mayor al 10% entre lecturas.

Después de este manómetro se encuentra una derivación la cual conduce el agua hacia el analizador de cloro (AE-01). El agua ya filtrada, suavizada y libre de cloro entra al tanque de balance (TK-01) por medio de una válvula de diafragma automática (AV-01), este tanque cuenta con un sensor de nivel (LE-01) el cual estará controlando la apertura y cierre de la válvula (AV-01) para mantener lleno el tanque de balance (TK-01). Este tanque cuenta con una válvula de seguridad de presión y vacío (PSV-01) para proteger al tanque de una eventual sobrepresión o vacío y así evitar que el tanque sufra daños. Cuenta también con una cápsula de venteo de 0.2 micras (VF-01) para mantener el tanque a presión ambiental. En el interior del tanque se cuenta con un spray-ball de limpieza (SB-01) para mantener las tapas y el cuerpo del tanque siempre en contacto con el agua y en proceso de sanitización estas partes también se sanitizan con el agua caliente.

A la salida del tanque el sistema cuenta con una válvula de diafragma manual (HV-01) que sirve para cerrar el tanque en caso de darle mantenimiento a la bomba (PU-01) en este mismo punto existe una derivación con una válvula manual (HV-02) la cual nos sirve para drenar el tanque y como punto de muestreo del agua almacenada en el tanque. La bomba centrifuga (PU-01) que está a continuación nos sirve para impulsar el agua por el

intercambiador de calor (HE-01) hasta llegar a la bomba de alta presión (PU-02). Esta bomba se colocó ya que el intercambiador de calor no soporta o está muy en el límite de la presión generada por la bomba de alta presión. A la salida de la bomba (PU-01) se encuentra una válvula manual de diafragma (HV-03) para cerrar el sistema en caso de mantenimiento de la bomba. El agua pasa por el intercambiador de calor (HE-01) el cual tiene una doble función, de enfriar en caso de producción y calentar en caso de sanitización.

El enfriamiento se necesita para mantener las membranas en su temperatura ideal de operación, evitar calentamiento cuando no se esté consumiendo agua y el sistema este recirculando, o enfriar con más velocidad después de un proceso de sanitización. El intercambiador de calor sirve para calentar y mantener el agua a la temperatura de sanitización, por el tiempo necesario para realizar una sanitización del sistema.

Antes del intercambiador de calor se encuentra un manómetro (PI-05) y después un sensor de presión (PE-01) con los cuales podemos determinar si hay algún problema de incrustación en el intercambiador de calor al aumentar el diferencial de presión mayor a 1 bar en comparación del que se tiene inicialmente. Después del intercambiador de calor se encuentra una válvula de muestreo (SV-02) con la cual podemos determinar la calidad de agua a la salida del intercambiador y así diagnosticar o descartar el intercambiador como punto de contaminación. Delante de la válvula se encuentra un sensor de temperatura (TE-01) el cual indicará la temperatura del agua y así el sistema automáticamente tomará las acciones de control para calentar el agua en sanitización y enfriar el agua en producción.

Después se encuentra una derivación con una válvula de retención (CV-02) por donde se dosificará antincrustante. La cantidad a dosificar es fija y controlada localmente, y fue determinada por un estudio hecho al análisis del agua de la planta, por lo que la velocidad de la bomba de dosificación (DP-02) será ajustada al parámetro de 5.2 – 7.6 litros por día.

Esta bomba cuenta con un tanque de almacenamiento (CT-02) y un switch de nivel (LS-02) de 2 puntos, el primer punto manda una alarma visual en la bomba, y el punto más bajo manda a parar la bomba de dosificación.

A continuación se encuentra otra derivación con una válvula de retención (CV-03) por donde se dosificará sosa cáustica (NaOH). La cantidad a dosificar es controlada por un sensor de pH (AE-02) que influye proporcionalmente en la velocidad de la bomba de dosificación (DP-03). Esta bomba cuenta con un tanque de almacenamiento (CT-03) y un switch de nivel (LS-03) de 2 puntos, el primer punto manda una alarma visual en la bomba, y el punto más bajo manda a parar la bomba de dosificación. A continuación se encuentra una válvula de muestreo (SV-03) para determinar la calidad del agua hasta este punto, y verificar las dosificaciones. A continuación esta un sensor de presión (PE-01) con el cual

aseguramos que tenemos agua a la presión necesaria en la línea hasta este punto y la bomba (PU-02) no trabaje en seco.

La bomba de alta presión (PU-02) aumentará la presión, a la presión necesaria para el funcionamiento de las membranas, la velocidad de esta bomba es controlada por el sensor de presión (PE-02) que se encuentra a continuación de ésta y el variador de frecuencia (VFD-02), esta presión es ajustada dependiendo del cálculo de membranas hecho en específico para este equipo.

Ya controlada la presión, el agua entra al arreglo de membranas, entrando al primer recipiente (RO-01) y de ahí el flujo se divide en dos, concentrado y producto, el concentrado entra al segundo recipiente (RO-02), nuevamente se divide en concentrado y producto, el concentrado de este tubo entra al tercer recipiente (RO-03). El concentrado que sale de este tubo pasa por un sensor de presión (PE-03), con este sensor y con el sensor (PE-02) podemos ver la caída de presión entre membranas, que no debe de ser mayor a 1.5 bars, y así saber cuándo se necesita un lavado de membranas.

En la misma tubería de concentrado tenemos una válvula de aguja (NV-01) y un sensor de flujo (FE-01) con los cuales se ajustará la cantidad de agua de rechazo en nuestro sistema de ósmosis inversa. Este flujo es ajustado dependiendo del porcentaje de recuperación al cual se diseñó el sistema, dato arrojado por el cálculo de membranas realizado específicamente para proyecto.

Más adelante tenemos un juego de válvulas (AV-04) y (AV-05) con los cuales al no haber consumo de agua, abre la válvula (AV-04) y cierra la válvula (AV-05) y así el concentrado regresa al tanque de balance (TK-01) como no hay consumo el agua producto también regresa al tanque de balance (TK-01) por lo que no hay problema de concentrado de sales.

Al haber consumo cierra la válvula (AV-04) y abre la válvula (AV-05) mandando el concentrado a drenaje, con todo esto al no haber consumo de agua, el equipo está recirculando agua sin rechazar y sin parar evitando así desperdicio de agua y contaminación en el sistema. En la parte del producto de los tubos se encuentran unas válvulas de muestreo (**SV-04, SV-05, SV-06**) por cada tubo para ayudar en el diagnóstico de ensuciamiento e incrustaciones en las membranas.

Después de unir los tres permeados de producto en uno solo, se encuentra un sensor de conductividad (CE-01) con el cual se determina la calidad de agua producto de ósmosis inversa, así como también ayuda en el diagnóstico para determinar el tipo de ensuciamiento o incrustación en las membranas. A continuación el agua se divide nuevamente en 2 efluentes uno va a la cámara de diluido del EDI-01 y el otro a la cámara de concentrado. En la cámara que va al concentrado se encuentra un interruptor de presión (PS-02), que se activa con una presión mínima de 0.5 bar, este interruptor es muy importante ya que con el aseguramos que tenemos presión de agua en el concentrado y así evitar daños irreparables

en el EDI el cual no puede funcionar sin agua. Al no haber presión de agua el EDI se apagará automáticamente. Siguiendo por la misma tubería se encuentra una válvula de aguja (NV-02) con la cual regularemos el flujo que pasa por el concentrado, para regular esta válvula nos apoyamos en el sensor de flujo (FE-02) que se encuentra a la salida del concentrado. El flujo mínimo requerido para el concentrado es de un 5% del flujo de producto. El concentrado del EDI regresa al tanque de balance (TK-01). En la tubería que se encuentra antes y después de la cámara del concentrado en el EDI se encuentran unos manómetros (PI-09) y (PI-10) con los cuales podemos diagnosticar algún tipo de ensuciamiento en esta cámara, cuando su diferencial de presión sea mayor a 1.5 bars.

En la línea que va hacia la cámara de diluido tenemos un sensor de presión (PE-04) el cual tiene una doble función, una es para saber la presión a la salida de ósmosis inversa y así ayudarnos en el diagnóstico de ensuciamiento o incrustaciones, y la otra junto con el manómetro (PI-07) que se encuentra en la salida de la cámara de diluido y diagnosticar ensuciamiento o incrustaciones en esta cámara. En los dos casos su diferencial de presión no debe de ser mayor a 1.5 bars. A la salida de la cámara de diluido después del manómetro (PI-07) se encuentra un sensor de conductividad (CE-02) con el cual conoceremos la calidad de agua deionizada y también controlará las válvulas (AV-03) y (AV-02) para no permitir el paso de agua que no cumpla con la calidad requerida hacia el tanque de almacenamiento y retornarla al tanque de balance (TK-01).

Delante del sensor de conductividad (CE-02) se tiene un puerto de muestreo (SV-07) para conocer la calidad del agua producto final. A continuación se encuentra un sensor de flujo (FE-03) con el cual sabremos cual es el flujo de agua producida por el equipo. A continuación se encuentra un filtro de 0.22 micras (F-03) para asegurar que ninguna partícula o fino de resina alojado en el EDI continúe hacia el tanque de almacenamiento. Después del filtro tenemos un manómetro (PI-08) que junto con el manómetro (PI-07) nos facilita reconocer cuando el filtro está saturado por el diferencial de presión entre estos. El diferencial de presión para determinar la saturación del filtro no debe de ser mayor al 10% entre lecturas. Para finalizar tenemos un juego de válvulas (AV-03 y AV-02) con las cuales al requerir agua y estar dentro de los parámetros de conductividad permite el paso hacia el tanque de almacenamiento, de otro modo la recircula hacia el tanque de balance (TK-01) hasta requerir agua y entrar dentro del parámetro de conductividad nuevamente.

3.2 Materiales que entran en contacto con el sistema de producción de agua purificada.

Las técnicas de instalación son importantes debido a que pueden afectar la integridad mecánica, corrosiva y sanitaria del sistema. Los soportes de la tubería deberán proporcionar las pendientes apropiadas para el drenaje y deberán estar diseñados para soportar la tubería en las condiciones térmicas de la peor situación. Los métodos para conectar los

componentes del sistema incluyendo las unidades de operación, los tanques, y la tubería de distribución requieren de atención cuidadosa para evitar problemas potenciales. Las soldaduras de acero inoxidable deberán proporcionar uniones confiables que internamente sean lisas y libres de corrosión. El acero inoxidable de bajo contenido de carbón, el relleno compatible y en donde sea necesario gas inerte y máquinas de soldar automáticas e inspecciones regulares y documentación de ayuda para asegurar la eliminación de la contaminación, los productos de corrosión y el restablecimiento de la superficie pasiva resistente a la corrosión. En algunos casos los materiales plásticos pueden fundirse y también requieren de superficies internas uniformes y lisas. Los adhesivos deberán evitarse debido al potencial de huecos y de reacciones químicas.

Las medidas de control incluyen un buen alineamiento, la determinación del tamaño adecuado de empaques, los espacios apropiados, una fuerza de sellado uniforme y el evitar conexiones roscadas.

Los materiales de construcción se deberán seleccionar para ser compatibles con las medidas de control tales como la sanitización, la limpieza y la pasivación. Las temperaturas de operación son un factor crítico al escoger los materiales apropiados debido a que las superficies pueden requerir el manejo de temperaturas de operación y sanitización elevadas. Cuando se utilicen sustancias químicas o aditivos para limpiar, controlar, o sanitizar el sistema, deberán utilizarse materiales resistentes a estos químicos o aditivos.

3.3 Sistema de sanitización y control de biocarga.

La sanitización de los Sistemas de Agua Farmacéutica es uno de los puntos críticos en la industria, no solo por las grandes cantidades de agua que se consumen sino también por la naturaleza propia del agua, ya que puede caracterizarse e identificarse por el tipo y cantidad de sustancias que contiene. La sanitización es esencial para prevenir la necesidad de retirar o destruir productos por problemas de contaminación causados por el agua.

Existen diferentes tipos de sanitizaciones entre las cuales se mencionarán las más usadas para sanitizar el sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada Nivel 1, entre las cuales incluye las siguientes: Sanitización térmica, química y física.

Sanitización Térmica: usado mediante el calor (75 – 80 °C periódicamente o en continuo), tienen la limitación de estar restringido a sistemas que puedan soportar esas temperaturas pero es sumamente efectivo en la reducción de las especies microbianas y fácilmente validable. Una limitación es que el método por calor no remueve el biofilm existente que es la fuente de nutrientes y superficie de contacto para microorganismos y fuente de endotoxinas.

Sanitización Química: El Ácido Peracético y Peróxido de Hidrógeno son los más usados, pero como tienen la dificultad de ser eliminados totalmente luego de su uso, aun así, existen componentes químicos que garantizan remover las trazas de estas sustancias gracias a sus propiedades fisicoquímicas, p.ej., al usar ácido peracético se degrada a ácido acético y este deberá ser usado seguido de presencia de luz UV para garantizar su total remoción en las superficies de los equipos. Otra particularidad de los compuestos tales como peróxido de hidrógeno y ácido peracético, ambos oxidan a la bacteria y a la biocapa formando peróxidos reactivos y radicales libres (p.ej. radicales hidroxilo).

Los compuestos halogenados como el cloro, son sanitizantes efectivos pero difíciles de enjuagar del sistema y tienden a dejar la biocapa intacta.

Sanitización Física: La luz UV a 254 nm es otro método posible de reducción del número de unidades formadoras de colonias en los Sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1, ya que inhibe la reproducción de microorganismos por alteración del genoma de las células. Como este método no es muy efectivo, solo se recomienda como una etapa auxiliar, seguido de otros métodos de sanitización.

Para remover el biofilm existente, es esencial seguir las reglas básicas para evitar su formación:

- Para el sistema de producción, el agua debe estar en constante flujo turbulento y evitarse los espacios muertos.
- Deben ser sanitizado periódicamente o permanentemente.
- Deben monitorizarse cronológicamente y evaluar la calidad del agua en cada punto de muestreo definido.

La frecuencia de sanitización generalmente esta dictada por los resultados del monitoreo del sistema y las conclusiones derivadas del análisis de tendencias de los datos microbiológicos a niveles aceptables.

La implementación de métodos químicos requiere la demostración para valorar su efectividad, en las cuales se establecen que concentración de sustancias químicas son adecuadas. Además debe demostrarse mediante una validación que al término del proceso de sanitización, se realiza una remoción efectiva de los residuos químicos. Al incluir un nuevo método de sanitización química forzosamente debe ser validado.

3.4. Requerimiento del tanque de almacenamiento.

Los tanques de almacenamiento están incluidos en los sistemas de distribución para optimizar la capacidad del equipo de procesamiento. El almacenamiento permite que se lleve a cabo el mantenimiento de rutina de los equipos sin afectar el abastecimiento para cumplir las necesidades de producción. Se requiere de consideraciones en el diseño para prevenir el desarrollo de biocapas, minimizar la corrosión y ayudar en el uso de la sanitización química de los equipos.

El tanque de almacenamiento de agua usado en el sistema cumple un número de propósitos importantes. El diseño y tamaño del tanque debe tener en consideración lo siguiente: Capacidad y consideraciones para el control de la contaminación.

3.4.1 Capacidad

La capacidad del tanque de almacenamiento se determina basándose en los requerimientos siguientes:

- Poseer una capacidad intermedia entre la tasa de generación estacionario del equipo de tratamiento y la demanda potencialmente variable de los puntos de uso,
- El equipo de tratamiento de agua es capaz de operar continuamente por periodos significativos para evitar las ineficiencias y el estrés del equipo que ocurre cuando los ciclos de encendido y apagado del equipo son muy frecuentes,
- Su capacidad es suficiente para proveer capacidad de reserva temporal para casos de fallas en el sistema AQUA-01 o incapacidad de producir agua debido al ciclo de sanitización o regeneración. Para determinar el tamaño de tal capacidad de reserva, se debe considerar que otorgue agua suficiente para completar el proceso de un lote, una sesión de trabajo u otro periodo lógico de necesidad.

3.4.2 Consideraciones para el control de la contaminación.

Para el eficiente control de la contaminación el sistema AQUA-01 considera lo siguiente:

- El espacio frontal (de aire) del tanque de almacenamiento es un área de riesgo donde las gotas de agua pueden estar en contacto con el aire a temperaturas favorables para la proliferación de microorganismos. El circuito de distribución de agua fue configurado para asegurar que este espacio frontal sea mojado efectivamente por un flujo de agua. Debe considerarse el uso de un aerosol de bola (*spray ball*) o dispositivos de distribución para humedecer las superficies,
- Las boquillas dentro del tanque de almacenamiento deben configurarse de tal manera que eviten zonas donde se pueda albergar contaminación microbiológica,

- Los filtros de venteo son empotrados a los tanques de almacenamiento a fin de permitir la fluctuación del nivel de líquido interno. Los filtros deben retener a las bacterias, ser hidrofóbicos y configurados idealmente para realizar las pruebas de integridad *in-situ*. Las pruebas fuera de la línea no están permitidas. Se debe considerar el uso de filtros de venteo climatizados para prevenir la condensación dentro de la base del filtro, lo que podría obstruirlo y en consecuencia permitir el crecimiento bacteriano que puede contaminar el tanque de almacenamiento,
- Cuando los tanques de almacenamiento posean válvulas liberadoras de presión y otras válvulas de seguridad para protegerlos de una sobre presión, estos dispositivos deben tener un diseño sanitario. Las válvulas de seguridad deben poseer indicadores de ruptura para prevenir pérdidas accidentales del sistema.

3.5 Requerimiento de las tuberías para la distribución de agua purificada.

La distribución de Agua purificada nivel 1 debe ser completada usando un circuito de tuberías de distribución continua. Se debe controlar la proliferación de contaminantes dentro del circuito de distribución. Generalmente no se usa filtración en el circuito de distribución ni en la salida de los puntos de uso. Tales filtros probablemente ocultarían la contaminación del sistema.

3.5.1 Control de Temperatura e intercambiadores de calor.

Cuando se empleen dentro del sistema intercambiadores de calor para calentar o enfriar el agua purificada. Los tipos de intercambiador de calor más seguros son los de tubo en placa doble o de doble placa y se debe considerar la configuración de su armazón. Cuando no se usen estos, se puede considerar una propuesta alternativa a través de la cual el servicio se mantenga y monitoree a menor presión que la del agua purificada.

Donde se use intercambiadores de calor, estos deben colocarse en circuitos o subcircuitos de circulación continúa dentro del sistema para evitar las paradas inaceptables. Cuando se reduce la temperatura con propósitos de procesamiento. La reducción debe ocurrir sólo por el tiempo mínimo necesario. Durante la calificación del sistema se deben comprobar satisfactoriamente los ciclos de enfriamiento y su duración.

3.5.2 Técnicas para el control de la contaminación

Las siguientes técnicas de control pueden ser usadas solas o en combinación:

- El mantenimiento de un flujo turbulento de circulación continua dentro del sistema de agua reduce la propensión a la formación de las biocapas.

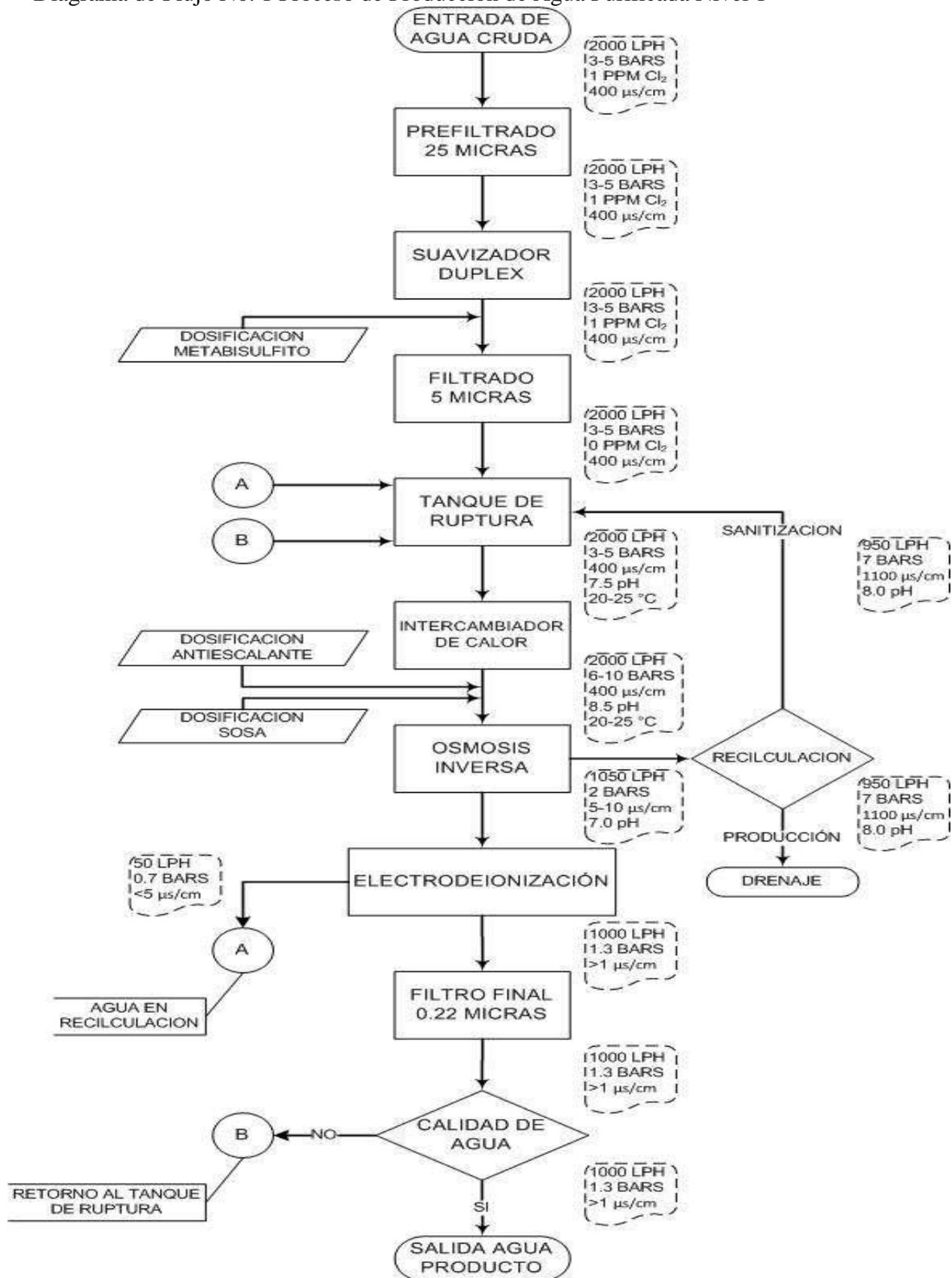
- El mantenimiento de la velocidad del diseño para un sistema específico debe probarse durante la calificación del sistema y se debe monitorear el mantenimiento de su desempeño satisfactorio.
- Durante la operación del sistema de distribución, es improbable que las fluctuaciones a corto plazo en el flujo de velocidad causen problemas de contaminación, siempre que no ocurra un cese de flujo, flujo reverso o pérdida de presión.
- El diseño del sistema debe asegurar la longitud más corta posible para las tuberías.
- Para sistemas a temperatura ambiente, las tuberías deben estar aisladas de los tubos calientes contiguos.
- Los materiales deben ser capaces de manejar flujo turbulento y velocidades elevadas sin desgaste sobre la barrera de impacto corrosiva, tales como la superficie de óxido de cromo del acero inoxidable relacionada a la pasivación. El acabado sobre materiales metálicos tales como el acero inoxidable, ya sea si se trata de un acabado de taller, de un pulido de arena específico, o de un tratamiento con electropulido debe complementar el diseño del sistema y proveer resistencia a la corrosión y a la actividad microbiana satisfactoria.
- El equipo auxiliar y los ensambles que requieran sellos, empaques, diagramas, medios filtrantes, y membranas no deberán utilizar materiales que permitan la posibilidad de extractables, desprendimiento y actividad microbiana.
- Los indicadores de presión se deben separar del sistema de membranas.
- Las válvulas deben tener superficies internas lisas con asientos y dispositivos de cierre expuestos a la acción del flujo del agua, tal como ocurre en las válvulas de diafragma. Se deberá evitar el uso de válvulas con huecos o dispositivos de cierre que se mueve dentro y fuera del área de flujo (por ejemplo, bola, tapón, esclusa, globo).
- Las tuberías deben estar en caída de tal manera que permitan el drenaje.

El crecimiento de microorganismos se puede inhibir, se menciona a continuación las siguientes recomendaciones:

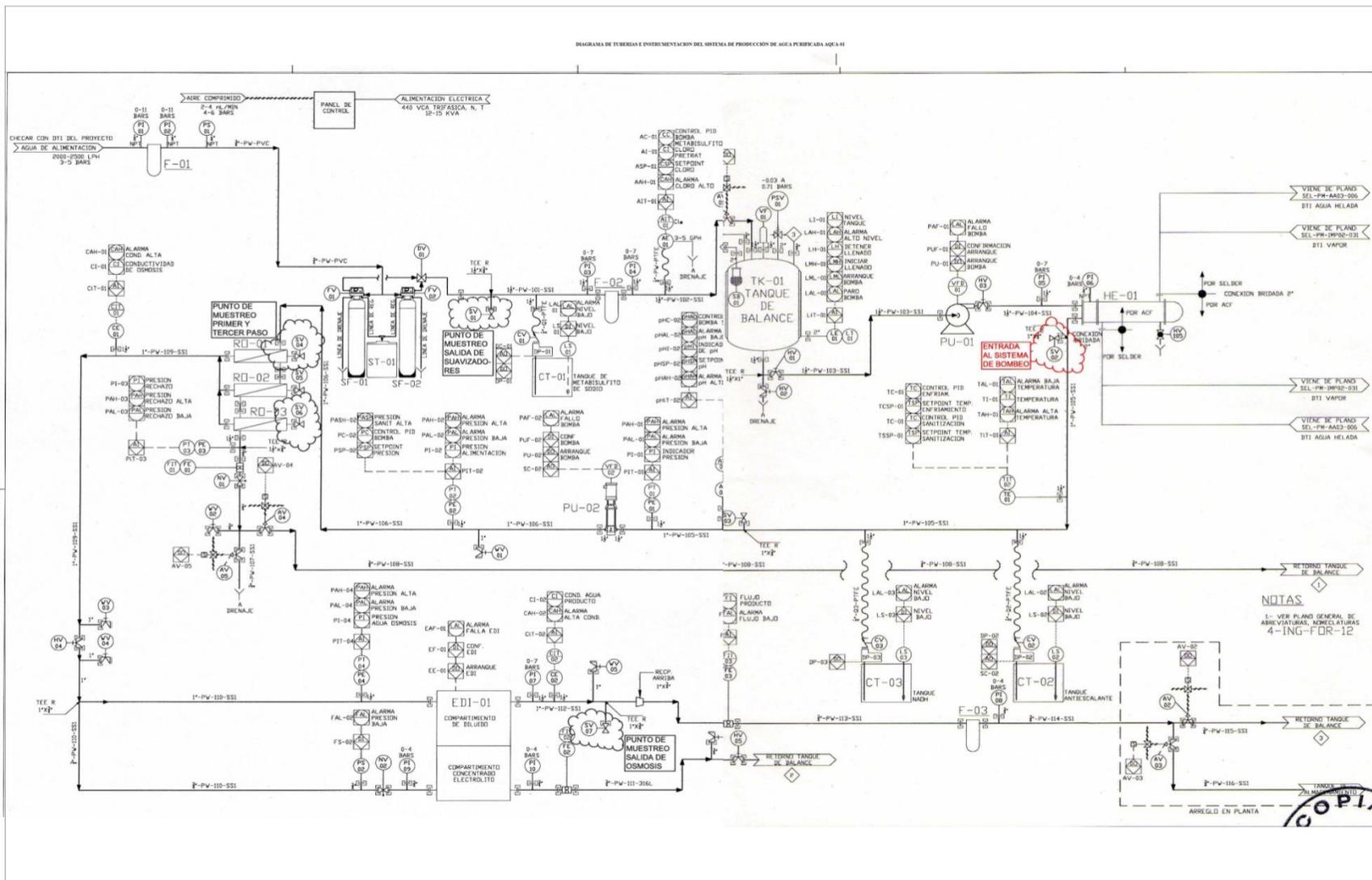
- Fuentes de radiación UV dentro de las tuberías
- Mantenimiento del sistema a altas temperaturas (temperatura recomendada entre 70° y 80°C).
- Sanitización periódica del sistema usando agua caliente (temperatura recomendada mayor de 70° C)
- Esterilizando o sanitizando el sistema periódicamente usando agua caliente o vapor limpio.

- Sanitización usando agentes químicos apropiados. Cuando se use la sanitización química es esencial comprobar la completa remoción del agente químico antes de utilizar el agua

Diagrama de Flujo No. 1 Proceso de Producción de Agua Purificada Nivel 1



3.6. Diagrama de tuberías e Instrumentación del Sistema de producción de Agua purificada nivel 1.



4. CONTAMINACIÓN MICROBIOLÓGICA DE AGUA PURIFICADA NIVEL 1

Para cumplir los requisitos de agua purificada es necesario partir de la calidad del agua potable que es suministrada por la red municipal, la cual ya ha sido tratada y cumple con los criterios establecidos por la normatividad vigente. El agua debe estar exenta de patógenos de origen entérico y parasitario intestinal, además de tener un control sobre la carga total de microorganismos. La presencia de ciertos tipos de microorganismos indica características que repercuten a la purificación del agua, por ejemplo:

- Coliformes fecales y Coliformes totales: indican contaminación fecal.
- Aerobias mesófilas: determinan efectividad del tratamiento en el sistema de agua.
- Pseudomonas: señalan deterioro en la calidad del agua, así como en la estructura del sistema o una contaminación.

Coliformes Totales y Fecales: Las bacterias coliformes son un grupo heterogéneo compuesto por varios. Existe poca evidencia que indique que estas bacterias coliformes pertenezcan a un solo género taxonómico. La falta de certeza en cuanto a su filiación taxonómica y la imprecisa correlación entre los métodos recomendados para la detección de coliformes han presentado problemas. El primero, es que *Escherichia coli* es aceptada como bacteria coliforme, la especie contiene variantes que no producen gas de la lactosa o lo hacen después de 48 horas, por lo que no se les identifica por medio de esta técnica.

Segundo, la capacidad de fermentar la lactosa está frecuentemente asociada a genes localizados en plásmidos. Estos determinantes extracromosomales son fácilmente transferidos entre otras bacterias Gram negativas no relacionadas a las coliformes, que pueden, en consecuencia, ser recuperadas en la etapa inicial del análisis. No obstante en la práctica, la técnica ha demostrado su efectividad.[NORMA Oficial Mexicana NOM-112-SSA1-1994, Bienes y servicios. Determinación de bacterias coliformes. Técnica del número más probable.]

El número de organismos se establece mediante la cuenta de unidades formadoras de colonias (NOM- 113-SSA1-1994. Método para la Cuenta de Microorganismos Coliformes Totales en Placa) o el uso de la del número más probable. Esta última, también llamada técnica de dilución en tubo, proporciona una estimación estadística de la densidad microbiana presente con base a que la probabilidad de obtener tubos con crecimiento positivo disminuye conforme es menor el volumen de muestra inoculado.

El método permite determinar el número de microorganismos coliformes presentes en una muestra, utilizando un medio selectivo (agar rojo violeta bilis) en el que se desarrollan bacterias a 35°C en aproximadamente 24 h, dando como resultado la producción de gas y

ácidos orgánicos, los cuales viran el indicador de pH y precipitan las sales biliares. Ver metodología en la NOM-113 vigente. [Norma Oficial Mexicana NOM-113-SSA1-1994, bienes y servicios. Método para la cuenta de microorganismos coliformes totales en placa]

La importancia de conocer los microorganismos presentes, así como su comportamiento radica en la posibilidad de desarrollar nuevas tecnologías que logren su eliminación y de esta manera controlar la presencia de dichos microorganismos en los sistemas de purificación de aguas.

La mayor fuente de contaminación externa es el agua de alimentación. La calidad de esta debe de cumplir por lo menos con los atributos de calidad para el agua potable, en la cual se regula el número de Coliformes. Existe una amplia variedad de otros tipos de microorganismos en el agua, mismos que pueden comprometer las etapas subsecuentes de purificación.

Posibles fuentes de contaminación del agua purificada nivel 1:

- Filtros de venteo no protegidos,
- Filtros de aire no operativos,
- Reflujo de sitios contaminados,
- Resinas.

Es conveniente que se presente atención en el mantenimiento del sistema para evitar la contaminación microbiana por estas vías.

Las operaciones unitarias pueden ser una fuente interna de contaminación microbiana, los microorganismos presentes en el agua de alimentación pueden adherirse a los lechos de carbón, resinas de los desionizadores, filtros de membranas, y otras superficies de las unidades de operación iniciando la formación de una biocapa.

Esta es una respuesta de ciertos microorganismos para sobrevivir en ambientes con bajos nutrientes, p.ej., las biocapas son estructuras de microorganismos unidos entre sí y a la superficie por medio de polímeros extracelulares como proteínas, polisacáridos y ácidos nucleicos secretados por las células.

Se han propuesto 5 etapas para la formación de las biocapas que son:

1. Fijación inicial: Adhesión de células individuales a la superficie.
2. Unión irreversible: Desarrollo de micro colonias y secreción de polímeros, logrando una adhesión más firme.
3. Maduración I: La biocapa joven comienza a estructurarse.

4. Maduración II: La biocapa madura desarrolla una arquitectura característica, determinada por la comunidad bacteriana que lo conforma y por las condiciones del medio ambiente.
5. Dispersión: Algunas células de la biocapa madura se desprenden pudiendo iniciar otra vez un proceso de formación sobre una superficie nueva.

Los microorganismos de una biocapa se encuentran protegidos contra la acción de un gran número de biocidas. La colonización puede darse cuando los microorganismos se desprenden y son trasladados a otras zonas del sistema de agua. Los microorganismos también pueden adherirse a las partículas suspendidas como finos de los lechos de carbón. Otra fuente de contaminación puede ser el sistema de distribución de agua. Los microorganismos pueden colonizar las superficies de los ductos, válvulas y otro tipo de áreas.

4.1. Definición de presencia de microorganismos objetables en agua purificada

Existen muchos microorganismos patógenos en el agua que deben ser considerados en el análisis y diseño de cualquier proceso de purificación de agua, sean éstas bacterias, protozoarios o virus, es necesario conocer la resistencia que presentan al ambiente

Parámetros microbiológicos de agua purificada

- Análisis microbiológicos del agua purificada

Para realizar un correcto análisis microbiológico del sistema de purificación de agua es necesaria la implementación de un programa de monitoreo microbiológico el cual proporcionara información suficiente para controlar microbiológicamente la calidad del agua producida. Los límites microbianos tienen como objetivo evaluar la calidad microbiológica de productos farmacéuticos (materias primas, productos intermedios y terminados), mediante el recuento de organismos mesofílicos aerobios, hongos filamentosos y levaduras; así como la investigación de microorganismos específicos.

Es posible mantener un nivel de:

- Cuenta total microbiana,
- Ausencia de microorganismos objetables tales como los siguientes;
 - *Staphylococcus aureus*,
 - *Pseudomona aureginosa*,
 - *Escherichia coli*,
 - *Salmonella sp.*

5. CONSIDERACIONES OPERACIONALES DEL SISTEMA DE PRODUCCIÓN DE AGUA PURIFICADA NIVEL 1

Para una operación exitosa de los sistemas de agua, un precursor esencial es un arranque planeado, bien definido, exitoso y bien documentado. El arranque debe incluir el ajuste de trabajo y el armado del sistema. La regulación y registro de desempeño de todos los parámetros del sistema.

Al establecerse un programa de mantenimiento preventivo para asegurar que el sistema de agua permanece en un estado de control, este deberá evidenciarse a través de documentos que demuestre que el sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1, se encuentra operando bajo criterios establecidos, sirva los siguientes puntos como referencia:

- PNO de Operación del sistema,
- PNO de programas de monitoreo para los atributos críticos de calidad y las condicione de operación incluyendo la calibración de los instrumentos críticos,
- PNO de sanitización periódica al sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1 y equipos involucrados para la producción de agua purificada,
- PNO de mantenimiento preventivo de componentes y,
- PNO para control de cambios al sistema mecánico y a las condiciones de operación.

5.1. Calificación de desempeño del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1.

Esta fase de la calificación del sistema toma un periodo de tiempo largo, y está sujeto a los cambios en los factores que afecten directamente la operación del sistema y las variables que influyen en la calidad del APUN.

Para esta fase de la calificación fue desarrollado un protocolo específico, donde fueron planeados las actividades, pruebas y análisis que fueron efectuadas para el cumplimiento del mismo.

El protocolo de calificación de desempeño incluyó, como mínimo, lo siguientes puntos:

- Un sistema de monitoreo establecido para dar seguimiento al control de la operación productiva del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1,
- Los procedimientos normalizados de operación y los formatos de registro correspondientes,

- Programas de muestreos, indicando los puntos de muestreo del agua en sus diferentes calidades, cantidades, condiciones de la toma de muestra y la frecuencia del muestreo,
- Criterios de aceptación y especificaciones que servirán como marco de referencia para evaluar el desempeño del sistema,
- Resultados analíticos y de pruebas realizadas, así como los registros de las mediciones de las variables de control de proceso de generación de agua,
- Conclusiones y dictamen derivados de la revisión y análisis de la información recopilada.

Dada la importancia de esta etapa de la calificación del sistema se estableció el desarrollo del protocolo, cubriendo gradualmente tres fases (Fase 1, Fase 2 y Fase 3), lo que permitirá conocer y controlar mejor la operación y desempeño del sistema, generando la evidencia documental correspondiente.

Fase 1 del sistema de Generación, almacenamiento y distribución de Agua purificada

Nivel 1: El propósito de esta fase es establecer los límites apropiados para la correcta operación del sistema. El día 06 de junio se inició con la validación (FASE 1) del sistema de generación, almacenamiento y distribución del sistema de agua purificada del Laboratorio de medicamentos de forma farmacéutica en presentación gelatina blanda (de acuerdo a la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 9ª Edición segundo suplemento), después de verificar y garantizar una correcta funcionalidad del sistema durante la calificación de operación la cual fue autorizada el día 01 de Julio de 2011.

La fase 1 se llevó a cabo, tomando muestras fisicoquímicas y microorganismos totales en los puntos de muestreo (ver Tabla No. 3 Puntos de muestreo Fase 1), durante 3 días de la semana (lunes, miércoles y viernes), por 4 semanas. Las fechas de validación abarcaron del 06 de junio a 01 julio de 2011.

PUNTOS DE MUESTREO FASE 1	
CLAVE	DESCRIPCIÓN
SV-07	SALIDA DE CEDI
HV-201	SALIDA TANQUE DE ALMACENAMIENTO
HV-205	RETORNO TANQUE DE ALMACENAMIENTO
VAPU 201	LAVADO 2
VAPU 202	LAVDO 1
VAPU 203	CIP
VAPU 204	LAVADO 6
VAPU 205	LAVADO 5
VAPU 206	PREPARACIÓN DE GELATINA
VAPU 207	COLORACIÓN DE GELATINA
VAPU 208	PREPARACIÓN DE CONTENIDO

Tabla No. 3. "Puntos de muestreo Fase 1".

- Límites microbianos (UFC/ml)

Los resultados obtenidos durante los 12 días, de acuerdo al reporte de Validación, mostró una tendencia muy baja para este parámetro. El promedio es de 2 UFC/ml, un valor máximo de 18 UFC/ml en el punto SV-07 Salida del CEDI, sin embargo durante el día en que se presentó este valor, en los demás puntos se determinó un máximo de 1 UFC/ml y durante los 12 días de muestreo presenta un máximo de 2 UFC/ml para este punto en particular.

Los límites de CONTROL, ALERTA Y ACCIÓN fueron establecidos basados en la tendencia que presentó el sistema con los siguientes valores:

Límite de control: 30 UFC/ml.

Límite de alerta: 50 UFC/ml.

Límite de acción: 70 UFC/ml.

Límite de especificación: 100 UFC/ml. (Especificación de la monografía de la FEUM).

Conclusión para la Fase 1: Los parámetros microbiológicos medidos durante la Fase 1 del sistema de generación, almacenamiento y distribución de agua purificada de la planta del “Laboratorio de medicamento de forma farmacéutica gelatina blanda”, cumplen con lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 9ª Edición.

Una vez que la Fase 1 cumpla con las especificaciones establecidas en la FEUM, Se autoriza la Fase 1 y se pasa a la Fase 2 donde se desafiarán los límites establecidos durante la Fase 1.

Fase 2 del sistema de Generación, almacenamiento y distribución de agua purificada

Nivel 1: El propósito de esta fase es demostrar que el sistema continúa operando consistentemente dentro de los parámetros y límites establecidos y que produce la cantidad requerida de agua para uso de acuerdo a diseño. El día 11 de julio se inició con la validación (Fase 2) del sistema de generación, almacenamiento y distribución del sistema de agua purificada del laboratorio de medicamentos de forma farmacéutica en presentación gelatina blanda (de acuerdo a la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 9ª Edición segundo suplemento), después de verificar y garantizar una correcta funcionalidad del sistema durante la calificación fase 1 la cual fue autorizada el día 09 de Julio de 2011.

La fase 2 se llevó a cabo, tomando muestras para determinación de pH y microorganismos totales en los puntos de muestreo abajo señalados, durante 14 días consecutivos de lunes a

domingo (2 semanas). Las fechas de validación abarcaron del 11 de julio al 24 de julio de 2011. (Ver Tabla No.4. Puntos de muestreo Fase 2)

PUNTOS DE MUESTREO FASE 2	
CLAVE	DESCRIPCIÓN
SV-07	SALIDA DE CEDI
HV-201	SALIDA TANQUE DE ALMACENAMIENTO
HV-205	RETORNO TANQUE DE ALMACENAMIENTO
VAPU 201	LAVADO 2
VAPU 202	LAVADO 1
VAPU 203	CIP
VAPU 204	LAVADO 6
VAPU 205	LAVADO 5
VAPU 206	PREPARACIÓN DE GELATINA
VAPU 207	COLORACIÓN DE GELATINA
VAPU 208	PREPARACIÓN DE CONTENIDO

Tabla No. 4. “Puntos de muestreo Fase 2”

- Límites microbianos (UFC/mL)

Los resultados obtenidos durante los 12 días, de acuerdo al reporte Validación, mostró una tendencia muy baja para este parámetro. El promedio fue de 1 UFC/mL, un valor máximo de 15 UFC/mL en el punto SV-07 Salida del CEDI, sin embargo durante el día en que se presentó este valor, en los demás puntos se determinó un máximo de 1 UFC/mL y durante los 12 días de muestreo presenta un máximo de 1 UFC/ml para este punto en particular.

Los límites de CONTROL, ALERTA Y ACCIÓN fueron establecidos basados en la tendencia que presentó el sistema con los siguientes valores:

Límite de control: 30 UFC/ml.

Límite de alerta: 50 UFC/ml.

Límite de acción: 70 UFC/ml.

Límite de especificación: 100 UFC/ml. (Especificación de la monografía de la FEUM).

Conclusión para la Fase 2: Los parámetros microbiológicos medidos durante la Fase 2 del sistema de generación, almacenamiento y distribución de agua purificada de la planta del “Laboratorio de medicamento de forma farmacéutica gelatina blanda”, cumplen con lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 9^a Edición.

Fase 3 del sistema de Generación, almacenamiento y distribución de agua purificada

Nivel 1: se realizó por un año después del término satisfactorio de la fase 2. El agua se puede usar para propósitos de fabricación durante esta fase y tiene los siguientes objetivos:

- Demostrar un desempeño confiable y duradero,
- Asegurar la evaluación de las variaciones estacionales,
- Los lugares de muestreo, frecuencias de muestreo y pruebas deben reducirse a un patrón de rutina normal basado en procedimientos establecidos dados en las fase 1 y 2.

Límites microbianos (UFC/mL)

Los resultados obtenidos durante los 365 días de evaluación, de acuerdo al reporte de Validación, mostró una tendencia muy baja para los parámetros microbiológicos. El promedio fue de 8 UFC/mL, un valor máximo de 15 UFC/mL en el punto SV-07 Salida del CEDI, HV-201 Salida del tanque de almacenamiento.

Los límites de CONTROL, ALERTA Y ACCIÓN fueron establecidos basados en la tendencia que presentó el sistema con los siguientes valores:

Límite de control: 30 UFC/ml.

Límite de alerta: 50 UFC/ml.

Límite de acción: 70 UFC/ml.

Límite de especificación: 100 UFC/ml. (Especificación de la monografía de la FEUM).

Conclusión para la Fase 3: Los parámetros microbiológicos medidos durante la Fase 3 del sistema de generación, almacenamiento y distribución de agua purificada de la planta del “Laboratorio de medicamento de forma farmacéutica gelatina blanda”, cumplen con lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 9^a Edición (Farmacopea vigente para dicho estudio), por tanto se puede evidenciar el uso total del agua purificada para los fines destinados por la empresa.

PUNTOS DE MUESTREO FASE 3	
CLAVE	DESCRIPCIÓN
SV-07	SALIDA DE CEDI
HV-201	SALIDA TANQUE DE ALMACENAMIENTO
HV-205	RETORNO TANQUE DE ALMACENAMIENTO
VAPU 201	LAVADO 2
VAPU 202	LAVADO 1
VAPU 203	CIP
VAPU 204	LAVADO 6
VAPU 205	LAVADO 5
VAPU 206	PREPARACIÓN DE GELATINA
VAPU 207	COLORACIÓN DE GELATINA
VAPU 208	PREPARACIÓN DE CONTENIDO

Tabla No. 5. "Puntos de muestreo Fase 3"

Después de completar la fase 3 del programa de calificación para el sistema de Agua purificada, se debe emprender una revisión del sistema. Luego de esta revisión, basados en los resultados de la fase tres, se debe establecer un plan de monitoreo de rutina.

5.2. Programa de monitoreo continuo del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1.

La validación del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada arrojó resultados confiables del proceso de producción de agua purificada nivel 1, estos resultados sirven para soportar el plan de muestreo de los puntos de usos, válvulas de muestreo y entrada de agua potable que serán evaluados a lo largo de la vida útil del sistema. Como servicio crítico, las muestras de agua potable, en pretratamiento y purificada deben ser monitoreadas diariamente, en la cual se evaluará sus propiedades fisicoquímicas y microbiológicas que establece la FEUM en la monografía respectiva. Al concluir el análisis, se debe entregar un dictamen de la evaluación del agua purificada nivel 1; con ello garantizar el uso absoluto del agua purificada nivel 1.(Ver Tabla No. 6 Programa de muestreo para el sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada)

PROGRAMA DE MUESTREO PARA EL SISTEMA DE PRODUCCIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PURIFICADA.					
Punto de muestreo	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes
VAPU 201					
VAPU 202					
VAPU 203					
VAPU 204					
VAPU 205					
VAPU 206					
VAPU 207					
VAPU 208					
SV-01					
SV-07					
HV-205					
Cisterna					

Tabla No. 6. Programa de muestreo para el sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel

5.2.1. Consideraciones de muestreo

El sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada, Agua potable de entrada y puntos de uso deberán ser monitoreados a una frecuencia que sea suficiente para asegurar que el sistema está bajo control y continúa produciendo agua de calidad aceptable. Las muestras deben ser tomadas de puntos representativos dentro de los sistemas de procesamiento y distribución. El establecimiento de la frecuencia de muestreo debe estar basado en los datos de validación y deberá cubrir áreas críticas. Los puntos de las operaciones unitarias podrán ser muestreados con menos frecuencia que los puntos de uso.

El plan de muestreo contempla las especificaciones del agua que está siendo muestreada. El muestreo de APO, APT y APU debe ser realizado por personal capacitado para asegurar que la muestra es confiable para dictaminar un resultado al concluir el periodo de análisis.

Considerar las siguientes observaciones para la correcta evaluación de agua en sus diferentes calidades:

- Los puertos de muestreo deberán ser drenados adecuadamente antes de tomar la muestra,
- Las muestras que contengan agentes sanitizantes químicos requieren de neutralización antes del análisis microbiológico,
- Las muestras para análisis microbiológico deben analizarse inmediatamente o mantener en condiciones aceptables por las normas internacionales y nacionales para preservar la muestra hasta que pueda comenzar el análisis,
- Las muestras del agua potable son solamente indicativas de la concentración de microorganismos plactónico (flotación libre) presentes en el sistema).

La siguiente lista identifica los puntos y secuencia lógica para una inspección o auditoria de sistemas de agua purificada.

- Plan de muestreo y monitoreo con un bosquejo de todos los puntos de muestreo.
- El establecimiento de alertas en el monitoreo y planes de acción.
- Resultados del monitoreo y evaluación de tendencias.
- Inspección de la última revisión anual del sistema.
- Revisión de cualquier cambio hecho en el sistema desde la última auditoría y supervisión de que el control de cambio ha sido implementado.
- Revisión del registro de desviaciones y sus investigaciones respectivas.
- Inspección general del sistema para verificar su estado y condición.
- Revisión del mantenimiento, fallas y registros de reparación.
- Verificación de la calibración y estandarización de los Instrumentos críticos.
- Para un sistema establecido, demostrablemente bajo control, estos alcances resultaran suficientes.

5.2.2. Programa de monitoreo

Las variables críticas de calidad y los parámetros de operación deberán ser documentados y monitoreados. El programa incluye una combinación de sensores en línea o registradores (por ejemplo, un medidor de conductividad y su registro) y de documentación manual de los parámetros operacionales (tales como la caída de presión del filtro) y las pruebas de laboratorio (por ejemplo, cuenta total microbiana). Deberá incluirse la frecuencia de

muestreo, el requisito de evaluar los resultados de prueba y la necesidad de iniciar una acción correctiva).

5.3 Mantenimiento del sistema producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1.

En los laboratorios de medicamento para la producción de formas farmacéuticas de gelatina blanda, el agua purificada debe estar involucrada directamente en el producto, debido a que es usada en la preparación de la gelatina y del colorante usado en esta misma, además de ocuparse en la preparación del producto, se usa en el lavado de equipos e instrumentos que están en contacto directo con el producto, es por eso que debe garantizar la calidad del agua purificada. Para la generación de agua purificada se debe contar con un sistema de purificación integrado por un sistema de filtros, suavizadores, ósmosis inversa y electrodeionización. Para el almacenamiento y distribución se tiene que tener un tanque de almacenamiento y una bomba que se encarga de mantener circulando agua purificada por todo el LOOP de distribución de la planta. (Procedimiento Normalizado de Operación, Laboratorio de medicamento dedicado a la fabricación de formas farmacéuticas en presentación de gelatina blanda. Toluca, Edo. México 2011).

El sistema AQUA-01 se mantiene bajo un programa de mantenimiento documentado y controlado que tome en cuenta lo siguiente:

- PNO para operar el sistema AQUA-01,
- Los programas de monitoreo para los atributos críticos de calidad y las condiciones de operación incluyendo la calibración de los instrumentos críticos,
- El programa de sanitización periódica,
- El mantenimiento preventivo de componentes, y
- El control de cambios al sistema mecánico y a las condiciones de operación.
- Consideraciones para el Mantenimiento del sistema de operación de agua purificada

PNO de operación, dicta los lineamientos por escrito de los procedimientos para la operación del sistema de agua, el desempeño de la rutina de mantenimiento y las acciones correctivas; también definirán el punto cuando se requiere una acción. Los procedimientos deberán estar bien documentados, detallar las funciones de cada trabajo, asignar quién es el responsable para llevarlas cabo y describir como se debe realizar el trabajo.

Programa de monitoreo, las variables críticas de calidad y los parámetros de operación deberán ser documentados y monitoreados.

Sanitización, se cuenta con un método y la periodicidad de la sanitización basado en el diseño del sistema y de las unidades de operación seleccionadas, ello con la finalidad de mantener el sistema en un estado de control microbiológico.

Mantenimiento preventivo, se cuenta con un programa de mantenimiento preventivo. Éste, establece el mantenimiento preventivo que debe realizarse, la frecuencia del trabajo de mantenimiento y cómo deberá documentarse el trabajo.

Control de cambios, la configuración mecánica y las condiciones de operación deberán estar controladas. Los cambios propuestos deberán ser evaluados para su impacto en el sistema completo. Deberá ser determinada la necesidad de recalificar el sistema después de hacer cambios. Cuando se requiera modificar un sistema de agua, deberán revisarse y corregirse.

Al llevar a cabo cualquier actividad de mantenimiento que involucre partes en movimiento, elementos energizados, espacios confinados o cualquier otro caso donde exista un riesgo de accidente, deberá llevar a cabo el procedimiento de seguridad para la intervención de equipos en mantenimiento.

5.3.1. Mantenimiento del sistema de pretratamiento de agua potable.

El requerimiento de la FEUM del Agua Purificada Nivel 1 indica que no debe contener ninguna sustancia añadida elimina la adición de químicos para Agua Purificada Nivel 1. Sin embargo, la adición de agentes químicos no ésta prohibida en el pretratamiento.

Frecuentemente se añaden agentes en el pretratamiento y subsecuentemente se remueven en el mismo pretratamiento o tratamiento final. Los fines del pretratamiento son proveer una calidad de agua que minimice los problemas de operación y mantenimiento en el equipo final de tratamiento y permitir el paso final para producir agua purificada Nivel 1 y que esta cumpla con las especificaciones mencionadas en la FEUM.

Todas las impurezas deben ser removidas en el proceso de pretratamiento para permitir una operación confiable del paso final de tratamiento seleccionado y la tolerancia del paso final de tratamiento para las impurezas.

El agua potable como materia prima para la producción de agua purificada, se deberá tomar las siguientes medidas, de modo de evitar como fuente de contaminación el APO.

- Lavado y desinfección del tanque de almacenamiento cada semana.
- Dar mantenimiento a la cisterna y a la tapa de esta.
- Clorar el agua diariamente a una concentración de 3 ppm.

5.3.1.1. Mantenimiento a los Suavizadores de intercambio iónico.

Las resinas de intercambio catiónico son regeneradas con soluciones ácidas y cáusticas, respectivamente. Conforme el agua potable en tratamiento pasa a través de lecho de intercambio iónico, el intercambio de iones en la corriente de agua por los iones hidrógeno

e hidroxilo, sostenidos por la resina, ocurre satisfactoriamente y es controlado por la concentración. Así, el proceso de regeneración está controlado por un exceso de concentración de químicos. Los parámetros importantes de este sistema incluyen calidad de la resina, sistemas de regeneración, recubrimientos de tanques, y sistemas de neutralización de desechos. La operación del sistema puede ser monitoreada por conductividad (resistividad) del agua producto.

Sanitización: Todas las resinas de intercambio iónico pueden ser sanitizadas químicamente con varios agentes. El grado de desgaste de la resina es función del tipo de resina y el agente químico. Los limpiadores químicos incluyen ácido peracético, hipoclorito de sodio, y otros. Algunas resinas se pueden sanitizar con agua caliente a temperaturas entre 65 y 85°C.

5.3.1.2. Mantenimiento de ósmosis inversa.

La ósmosis inversa (RO) es un proceso controlado por la presión utilizando una membrana semipermeable capaz de remover contaminantes orgánicos e inorgánicos disueltos del agua. Una membrana semipermeable es permeable a algunas sustancias como el agua, mientras es impermeable a otras sustancias como muchas sales, ácidos, bases, coloides, bacterias, y endotoxinas.

Las membranas de RO son producidas comercialmente en una configuración arrollada en espiral para la producción de APUN. Las membranas están disponibles en dos materiales básicos; acetato de celulosa y composite de película delgada (poliamida).

Los problemas se encuentran asociados con el ensuciamiento por sólidos suspendidos (partículas) e incrustamiento (sólidos que precipitan) conforme el agua es removida. Las membranas toleran los cloruros pero solo unas pocas membranas toleran el cloro.

Los métodos principales para remover partículas y reducir la turbidez son:

- La clarificación y las operaciones acompañantes de floculación, coagulación, y sedimentación.

Control de incrustamiento: Remoción de dureza y metales

Cuando el agua potable en tratamiento es separada de sus impurezas en el proceso de tratamiento final, aquellos compuestos con baja solubilidad se concentran al punto que precipitan. Esta precipitación, o incrustamiento, es el resultado de exceder la solubilidad de los cationes divalentes y trivalentes, generalmente como una sal poco soluble, como carbonato o sulfato.

Nota: En todo momento el agente de control microbiano (cloro o cloramina) debe ser removido debido a que no es compatible con el tratamiento final. En este punto, la única

opción es sanitización periódica, ya sea por medio de calor o desinfectantes químicos. Si se utiliza desinfectante químico, se deben tomar provisiones para removerlo y monitorear su remoción.

Sanitización: Todas las membranas de RO pueden ser sanitizadas con algunos agentes químicos que varían como una función de la selección de la membrana. Existen membranas construidas especialmente para sanitización con agua caliente de 60 a 80°C, ácido cítrico, ácido fosfórico, EDTA tetrasódico, bifloruro de amonio e Hidróxido de sodio.

5.3.2. Mantenimiento del Sistema de tratamiento final.

5.3.2.1. Mantenimiento del CEDI (Electrodeionizador)

La electrodeionización remueve las especies ionizadas o especies ionizables del agua utilizando un medio eléctricamente activo y un potencial eléctrico para efectuar el transporte iónico. La electrodeionización se distingue de la electrodiálisis o procesos de óxido/reducción por el uso de un medio eléctricamente activo, y es distinguida de otros procesos de intercambio iónico por el uso de un potencial eléctrico.

Sanitización: Las unidades de CEDI son típicamente sanitizadas químicamente con un número de agentes incluyendo: ácido peracético, minnacare al 1% y cloruro de sodio.

5.3.2.2. Mantenimiento de equipo de luz ultravioleta

Los rayos de luz ultravioleta dañan los microorganismos (bacterias, virus, yeso, moho, o algas) y rompen la membrana externa para modificar el DNA. La modificación del código del DNA conlleva la destrucción del organismo. La radiación ultravioleta es un punto de uso de aplicación sin características de radiación residual. Una prefiltración adecuada debe ser implementada para retener a las partículas con las que se puedan proteger los microorganismos.

Es importante tener vigente los mantenimientos del equipo de luz ultravioleta y este a su vez, deberá ser calibrado cronológicamente de acuerdo a lo recomendado por el proveedor, con el fin de garantizar que es confiable el uso de UV en el sistema de agua purificada.

5.3.4. Desinfectantes utilizados para la limpieza de sistemas de agua purificada

Ácido peracético: La solución de ácido, es una mezcla cuaternaria en equilibrio de ácido peracético, ácido acético, peróxido de hidrógeno y agua. La actividad desinfectante del ácido peracético radica en su capacidad oxidante sobre la membrana externa de las bacterias, endosporas y levaduras. El mecanismo de oxidación consiste en la transferencia de electrones de la forma oxidada del ácido a los microorganismos, provocando así su

inactivación o incluso su muerte. Ejerce su actividad al descomponerse en ácido acético, peróxido de hidrógeno y oxígeno (productos no dañinos).

Es activo frente a bacterias, hongos, levaduras, endosporas y virus. A concentraciones inferiores a 100 ppm inhibe y mata a bacterias Gram positivas, Gram negativas, micobacterias, hongos y levaduras en 5 minutos o menos. Algunos virus son inactivados por 12-30 ppm en 5 minutos, mientras que otros requieren 2000 ppm (0.2%) durante 10-30 minutos.[Desinfección de agua con ácido peracético: una alternativa económica y ecológica. Flores, Marina; Nieres, Pablo; Cassano, Alberto E.; Labas, Marisol D. Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química (INTEC) (UNL-CONICET)].

Minnicare: Protege los sistemas de proceso de agua farmacéutica, evitando contaminación microbiológica y el crecimiento de biopelícula, mediante el poder de ácido peracético a través del ingrediente activo en Minncare. El desinfectante Minncare permite la fácil desinfección de los sistemas de tratamiento de agua (como ósmosis inversa y deionización), filtros de cápsula y pequeños sistemas de filtros de cartucho para grandes sistemas de procesos de tratamiento de agua.

6. PARÁMETROS MICROBIOLÓGICOS DE LA EVALUACIÓN DE AGUA PURIFICADA NIVEL 1

6.1. Guías Aplicables.

- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Décima edición.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-112-SSA1-1994, Bienes y servicios. Determinación de bacterias coliformes. Técnica de Número más probable. Esta Norma Oficial Mexicana establece el método microbiológico para estimar el número de coliformes presentes en productos alimenticios, por medio del cálculo del número más probable (NMP) después de la incubación a 35°C de la muestra diluida en un medio líquido. Esta Norma puede aplicarse a agua potable, agua purificada, hielo y alimentos procesados técnicamente, así como a muestras destinadas a evaluar la eficiencia de prácticas sanitarias en la industria alimentaria.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-210-SSA1-2013. Productos y servicios. Métodos de prueba microbiológicos. Determinación de microorganismos indicadores. Determinación de microorganismos patógenos y toxinas microbianas. Esta Norma tiene por objeto establecer los métodos generales de prueba y alternativos para la determinación de los siguientes indicadores microbianos y patógenos en alimentos y agua para uso y consumo humano que no cuentan con una norma específica de producto.
- International Standard ISO 7899-2 Water quality. Detection and enumeration of intestinal enterococci. Part 2: Membrane filtration method. (04-2000).
- International Standard ISO 6888. Microbiology – General guidance for enumeration of *Staphylococcus aureus* – colony count technique, 1th edition (05-1983).
- International Standard ISO 6579 Microbiology of food and animal feeding stuffs – horizontal method for the detection of *Salmonella* spp. 4th edition (2002).

6.2. Límites microbianos en la calidad de agua purificada nivel 1.

Estas pruebas tienen como objetivo evaluar la calidad microbiológica del agua purificada mediante el recuento de organismos mesófilos aerobios, hongos filamentosos y levaduras; así como la investigación de microorganismos específicos.

Recomendaciones generales. Las muestras deben trabajarse bajo condiciones asépticas. Se debe evitar afectar a los microorganismos contaminantes de los productos de prueba.

El tiempo transcurrido desde la preparación de la primera dilución hasta su incorporación con el medio de cultivo no debe exceder de 1 h. [Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Décima edición.]

Las monografías individuales para Agua purificada nivel 1 no incluyen límites microbianos específicos. Estos fueron omitidos debido a que la mayoría de las técnicas microbiológicas actualmente disponibles requieren un mínimo de 48 h para la obtención de resultados. Para entonces, el agua de la cual fue tomada la muestra ya ha sido empleada en el proceso de producción.

Los sistemas de agua deben ser microbiológicamente monitoreados para confirmar que continúa funcionando dentro de especificaciones y que producen agua de calidad aceptable. Los datos del monitoreo pueden compararse para establecer parámetros del proceso y especificaciones para productos, estos permiten el establecimiento de Niveles de Alerta y Acción, que determinarán el desempeño del proceso. Los niveles de Alerta y Acción difieren de los parámetros del proceso y de las especificaciones del proceso en que se usa para monitoreo y control, no para aceptar o rechazar decisiones. [Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, décima edición]

6.2.1. Límites de Alerta.

Son los niveles que, al ser excedidos, indican que el proceso puede haberse desviado de sus condiciones normales de operación, son una alarma y no necesariamente requieren de una acción correctiva.

6.2.2. Límites de Acción.

Son los niveles que, al ser excedidos, indican que el proceso puede haberse desviado de sus condiciones normales de operación. El rebasarlo implica tomar una acción correctiva para que el proceso regrese a sus condiciones normales de operación.

6.3. Análisis microbiológicos del agua purificada.

Este análisis tiene como finalidad investigar la presencia de microorganismos contaminantes en el agua purificada nivel 1.

El uso de medios de cultivos tradicionales para el monitoreo microbiológico del agua purificada incluye, sin estar limitado, al método de vaciado en placa, placas de contacto, filtración por membrana y prueba del NMP. Estos métodos generalmente son fáciles de desarrollar, poco costosos, y dan excelentes resultados, para fines de esta tesina el análisis microbiológico de agua potable, agua potable en tratamiento y agua purificada se utilizará el método de filtración por membrana.

Para el análisis microbiológico del agua purificada debe realizarse la identificación de los siguientes métodos:

Cuenta total de hongos, levaduras y mesofílicos aerobios.

El análisis microbiológico del agua purificada nivel 1 debe realizarse en condiciones asépticas en campanas o módulos de flujo laminar o aisladores, ubicados en un ambiente sujeto a control microbiológico periódico. Las precauciones necesarias para evitar la contaminación de la muestra, no deben afectar a los microorganismos que puedan estar presentes en la muestra.

El personal debe estar calificado y entrenado en microbiología, durante la prueba deben incluirse controles del equipo, material, medios de cultivo, soluciones diluyentes y de enjuague.

Medios de Cultivo: Todos los medios de cultivo deberán usarse hasta haber aprobado el control de calidad adecuado para su uso, con excepción de los medios de cultivo que tengan como restricción el tiempo de uso, en esos casos los resultados del análisis no podrán ser emitidos hasta haber completado el control de calidad de los medios de cultivo. A continuación se mencionan algunos puntos importantes que deberán ser considerados para el uso de medios de cultivos de acuerdo a lo establecido en normas videntes, y son los siguientes:

- Pueden utilizarse medios de cultivo preparados en el laboratorio por ingrediente, medios de cultivos preparados en polvo o listos para su uso, siempre que éstos cumplan con la formulación descrita en el método.
- Debe realizarse control de calidad lote a lote de preparación. Como referencia para el control de calidad de los medios de cultivo pueden utilizarse las normas internacionales ISO 11133-1 e ISO 11133-2, los procedimientos recomendados por el fabricante o conforme a lo dispuesto en las “Guías para la evaluación de medios de cultivo para análisis microbiológicos”, disponibles para su consulta en el portal de Internet <http://www.cofepris.gob.mx>. Para los medios de cultivo preparados el control de calidad debe realizarse por cada remisión entregada.
- Los reactivos a emplear en el método deben ser grado analítico.
- Recomendaciones al preparar medios de cultivo.

Preparar medios de cultivo a partir de mezclas deshidratadas siguiendo instrucciones del fabricante. Cuando sea, necesario, preparará los medios de cultivo a partir de los ingredientes señalados en su fórmula y de acuerdo a las siguientes instrucciones: Disolver los sólidos solubles en el agua, calentar si es necesario hasta disolución. Determinar el pH a $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y ajustar el pH si hace falta con soluciones de ácido clorhídrico o hidróxido de sodio de 1.0 N según sea el caso. [NORMA Oficial Mexicana NOM-089-SSA1-1194, Bienes y servicios].

Soluciones diluyentes y de enjuague para el método de filtración por membrana. Solución de peptona al 0.1 %: Disolver 1.0 g de peptona de caseína o de carne en 1000 mL de agua

purificada, en caso necesario, filtrar, ajustar el pH a 7.1 ± 0.2 , distribuir en envases y esterilizar en autoclave.

Filtración por membrana: El método de filtración por membrana se utiliza siempre que la naturaleza del producto lo permita, se aplica para productos acuosos, con base alcohólica, oleosos, y solubles o miscibles en solventes que previamente se demuestre que no poseen actividad antimicrobiana bajo las condiciones de prueba.

Utilizar filtros de membrana con tamaño de poro nominal no mayor a 0.45μ , en los que la eficacia para retener a los microorganismos ha sido establecida.

Al momento de tener la muestra, filtrar inmediatamente. Transferir la membrana completa al medio de cultivo o cortar asépticamente en dos partes iguales y colocar cada mitad en cada uno de los medios de cultivo. Para el equipo utilizado y la metodología a seguir Ver Anexo “6.”

Las metodologías recomendadas como satisfactorias para el monitoreo de sistemas de agua purificada nivel 1 para uso farmacéutico son:

- Agua potable:
 - Método de filtración por membrana
 - Muestra mínima: 100 mL.

- Agua purificada nivel 1:
 - Método de filtración por membrana.
 - Muestra mínima: 100 mL.
 - 48 a 72 h de incubación, de 30°C a 35°C .

6.3.1. Cuenta Total Microbiana.

Cuenta Total de hongos, levaduras y mesofilos aerobios.

Analizar la muestra de agua tan pronto sea posible. Si es necesario, debe almacenarse a temperatura ambiente.

No incube, refrigere o congele las muestras antes o después de su análisis.

Inspeccionar las muestras cuidadosamente antes de abrirlas y anote irregularidad del contenedor de dicha muestra.

Incubar los tubos de la dilución utilizados para la cuenta total microbiana, durante 7 días a $30^{\circ}\text{C} \pm 2$. A partir de los tubos inoculados sembrar una azada en los siguientes medios de cultivo diferenciales: Agar cetrimida, Agar eosina azul de metileno, Agar Mac Conkey y Agar Vogel Johnson. Incubar de 33 a 37°C durante 24 horas los medios de Agar extracto de malta y Agar Mac Conkey, y 48 h el agar cetrimida y Agar Vogel Johnson.

6.3.2. Investigación de microorganismos objetables

La identificación de microorganismos aislados por métodos de identificación en muestras de agua purificada nivel 1, puede ser importante con base en la determinación de sí los microorganismos específicos pueden o no ser nocivos al proceso o productos en los cuales ésta es empleada. La información relativa a los microorganismos puede ser de gran utilidad al identificar la fuente de contaminación microbiana en un producto y/o proceso.

A menudo se recupera un grupo muy limitado de microorganismos en un sistema de agua. Después de varias caracterizaciones, un microbiólogo experto puede identificarlos con base en la morfología de la colonia y las características de tinción. Este nivel de caracterización es adecuado en la mayoría de los casos. Cuando se sospecha de la presencia de un microorganismo objetable en el agua purificada Nivel 1, es necesario realizar pruebas para identificar el microorganismo y así, identificar las posibles causas de contaminación y tomar acciones correctivas a fin de eliminar la posible fuente de contaminación. A continuación se mencionan los microorganismos objetables, de los cuales es necesario realizar la investigación para confirmar la sospecha del microorganismo.

6.3.2.1. *Staphylococcus aureus*: A los cocos de 0.8 a 1.2µm, Gram positivo, anaerobio facultativo, no esporulado, inmóvil, catalasa positiva, capaz de producir toxinas y otras enzimas relacionadas con su patogenicidad (Ver Tabla No. 7 “Resultado de investigación de microorganismos objetables”).

S. aureus es una bacteria altamente vulnerable a tratamientos térmicos y a varios agentes sanitizantes. La presencia de esta bacteria en los alimentos procesados o en los equipos donde se procesan, es generalmente un indicador de sanitización inadecuada. *S. aureus* produce enterotoxinas que al ingerirse pueden causar intoxicaciones alimentarias. Es actualmente responsable de un alto porcentaje de los brotes de intoxicación alimentaria a nivel mundial.

Para el propósito del presente método, la confirmación de *S. aureus* está basada en una fuerte reacción de coagulasa, pero se reconoce que hay algunas cepas de *S. aureus* que producen una reacción débil. Estas últimas cepas se pueden confundir con otras bacterias, pero se pueden distinguir por medio del uso de pruebas adicionales, como son la termonucleasa y producción de ácido a partir del manitol, entre otras.

Este método permite hacer una estimación del contenido de *S. aureus* en los productos de consumo, se efectúa directamente en placas de medio de cultivo selectivo y diferencial, con la confirmación mediante las pruebas de coagulasa como determinante y pruebas auxiliares cuando la determinación de la coagulasa es débil.

Identificación de *S. aureus* (Medio, Microorganismo y características de cultivo coloniales)

Morfología colonial típica colonias negras, circulares, brillantes, convexas, lisas, de diámetro de 1 a 2mm y muestran una zona opaca, húmedas y con un halo claro (de proteólisis) alrededor de la colonia. Reincubar las placas a $35^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, por otras 22 a 24h y marcar las nuevas colonias típicas. En caso de encontrar racimos de cocos Gram positivos, continuar con las siguientes pruebas para búsqueda de *S. aureus*. (Ver Tabla No. 7 “Resultado de investigación de microorganismos objetables”).

- Prueba de Catalasa.

Aislar la colonia sospechosa en Agar Letthen modificado, incubar a $33-37^{\circ}\text{C}$ durante 18-24°C. Si se observa crecimiento, realizar la prueba de catalasa como se indica a continuación: en un portaobjetos adicionar una gota de solución de agua oxigenada al 3 % y dispersas una porción de la colonia sospechosa. La reacción es positiva si se observan burbujas efervescentes del oxígeno desprendido, utilizar controles positivos y negativos.

Aislar en Agar de Sal Manitol o Agar Vogel Johnson, incubando a $33-37^{\circ}\text{C}$ durante 24-48 h. Observar si hay colonias fermentadoras de manitol. Resembrar en medio de oxidación-fermentación con dextrosa, incubar a $33-37^{\circ}\text{C}$ durante 18-24 h, y observar si hay desarrollo microbiano.

Sembrar las colonias sospechosas en dos tubos con Caldo infusión de cerebro y corazón, uno destinado para la técnica de coagulasa y otro para la técnica de termonucleasa, incubar a 35°C de 18-24 h.

- Prueba de Coagulasa

Método 1: Con la ayuda de una asa, transferir individualmente las colonias sospechosas de las cajas en que se desarrollaron cualquiera de los dos medios de cultivo, de agar sal y manitol o Agar Vogel Johnson para estafilococo, a tubo individuales que contengan 0.5 mL de plasma de conejo o de caballo. Incubar en baño maría a 35°C durante una hora, observar a las 3 horas y después a distintos intervalos hasta las 24 horas.

Reportar positiva la prueba si hay formación de coágulo pequeño pero bien constituido o una coagulación total de la mezcla.

Correr en paralelo el mismo procedimiento con el testigo, éste debe dar la prueba positiva.

Método 2: Adicionar a cada tubo 0.5 mL de caldo infusión de cerebro corazón. Transferir cada colonia sospechosa de las cajas en las que se desarrollaron al caldo con ayuda de una asa. Hacer lo mismo con el control positivo. Incubar 24 h a 35°C . Posteriormente adicionar a cada tubo 0.5 mL de plasma. Incubar 3 h en baño de agua, entre $35-37^{\circ}\text{C}$ sin movimiento.

Interpretación de resultados.

La presencia de un coágulo dará la prueba positiva, de lo contrario se procederá a continuar incubando hasta 24 h.

Si al transcurrir el tiempo no se observa coágulo, la prueba se considera negativa.

- Agar Vogel Johnson: Colonias negras rodeadas de zona amarilla.
- Agar Sal Manitol: Colonias amarillas rodeadas de zona amarilla.

Pruebas auxiliares: Realizar una tinción de Gram a cada cultivo observar al microscopio y observar la presencia de cocos Gram positivos.

Si se dispone de un sistema de bioquímicas miniaturizado, éste puede ser utilizado como alternativa de las siguientes pruebas.

- Utilización anaeróbica del manitol. Inocular un tubo con caldo para la fermentación adicionado de manitol al (0.5%), con un inóculo abundante. Cubrir el caldo con una capa de aceite de parafina o aceite mineral de al menos 25mm. Incubar hasta 5 días a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Un cambio en la coloración del indicador indica la utilización anaeróbica del manitol y la presencia *S. aureus*. Incluir los controles positivos y negativos.
- Utilización anaeróbica de la glucosa. Inocular un tubo con caldo para la fermentación adicionado de glucosa al (0.5%), con un inóculo abundante. Cubrir el caldo con una capa de aceite de parafina o aceite mineral de al menos 25mm. Incubar hasta 5 días a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Un cambio en la coloración del indicador indica la utilización anaeróbica de la glucosa y la presencia *S. aureus*. Incluir los controles positivos y negativos.

6.3.2.2. *Pseudonoma aureginosa*. Es la especie de bacilos no fermentadores recuperada con mayor frecuencia de muestras humanas. Es importante aprender las diversas características por las cuales puede identificarse esta especie.

Identificación de *Pseudomona* sp. Medio, microorganismo y características de cultivo coloniales (Ver Tabla No. 7 “Resultado de investigación de microorganismos objetables”).

- Agar Cetrimida a 37°C : Colonias grandes bacilos o 42°C blancas o verdes-cremosas
- Agar *Pseudomona* colonias incoloras o Bacilos F para obtención de amarillentas, con luz fluoresceína ultravioleta se observan de color Bacilos amarillentos.
- Agar *Pseudomona* colonias verde P para detección de azulosas.
- La presencia de *Pseudomona* sp. Puede confirmarse, si es necesario, con pruebas bioquímicas, que a su vez, deben ser establecidas por el microbiólogo experto.

6.3.2.3. *Escherichia coli*: al microorganismo que está presente en el intestino del hombre y animales de sangre caliente, por lo que su presencia en una muestra de alimento no es

deseable. Este microorganismo es miembro de la familia *Enterobacteriaceae* que incluye diferentes géneros de interés sanitario (*Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*, entre otras). La detección de bacterias coliformes se usa como indicador de la calidad sanitaria del agua potable y por el tipo de tratamiento que se utiliza para obtener agua purificada nivel 1, debe estar libre de este microorganismo. Los coliformes fecales y *E. coli* continúan siendo el indicador de elección que manifiesta contaminación fecal reciente o condiciones higiénicas inadecuadas.

El principio de la técnica se basa en la dilución de la muestra en tubos múltiples, de tal forma que todos los tubos de la menor dilución sean positivos y todos los tubos de la dilución mayor sean negativos. El resultado positivo se demuestra por la presencia de gas y/o crecimiento microbiano propiedad de los microorganismos coliformes para producir gas a partir de la fermentación de lactosa dentro de las 48h de incubación a $45.5 \pm 0.2^\circ\text{C}$ (coliformes fecales y *E. coli*).

Identificación de *E. coli*. Medio, microorganismo y características de cultivo coloniales (Ver Tabla No. 7 “Resultado de investigación de microorganismos objetables”).

- Agar eosina azul de metileno:
E. coli: Colonias pequeñas azul negro en la parte central con brillo metálico verdoso a la luz reflejada.
Salmonella: Colonias color ámbar
Staphylococcus coagulasa (+), colonias incoloras, en punta de alfiler.
- Agar Mac Conkey: Salmonella, Shigella y otros incoloros, transparentes.
E. coli: Colonias grandes, rojas, que pueden estar rodeadas de una zona de precipitación de bilis. Incubar a $35^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ por $24\text{h} \pm 2\text{h}$.
- Agar cetrimida: Pseudomona aeruginosa: Colonias blancas o verdes cremosas.
E. coli: crece poco, sin pigmento.
S. aureus: No crece.
- Agar Vogel Johnson:
S. aureus: Colonias pequeñas, negras, con halo amarillo.
E. coli: No crece
Ps. aeruginosa: No crece

Tinción de Gram: preparar un frotis con microorganismos provenientes de un cultivo de 24-48 h de incubación. Aplicar calor suave al portaobjetos con la malla de un mechero o de una lámpara de alcohol de manera paulatina. El calentamiento no debe ser excesivo ni violento. Enfriar y aplicar sobre frotis unas gotas de solución de cristal violeta, dejar actuar un minuto. Lavar con agua destilada y escurrir. Aplicar unas gotas de la solución yodo-

yodurada con mordente, dejar actuar un minuto. Lavar con agua destilada y escurrir. Decolorar el frotis con unas gotas de la solución alcohol-cetona, durante no más de 10 segundos. Lavar con agua y escurrir. Aplicar unas gotas de la solución de safranina, dejar entre 15 y 30 segundos. Lavar con agua, inclinar el portaobjetos para dejar escurrir el exceso de agua y secar los bordes con papel secante.

Observar en el microscopio con objetivo de inmersión.

Las bacterias Gram positivas, se observan teñidas de color azul violáceo intenso.

Las bacterias Gram negativas se observan de color rojo.

6.3.2.4. *Salmonella* sp. al bacilo Gram negativo, aerobio o anaerobio facultativo, no esporulado, generalmente lactosa negativo y móviles. Es una bacteria patógena para el hombre y algunos animales. Los miembros del género *Salmonella* han sido muy estudiados como patógenos cuando se encuentran presentes en los alimentos. El control de este microorganismo depende en cierta medida del método analítico utilizado para su detección.

Identificación de *Salmonella* sp. (Medio, Microorganismo y características de cultivo colonial)

En caso en que en los medios Agar eosina azul de metileno o Agar MacConkey se encuentren colonias sospechosas de *Salmonella*, sembradas en medio caldo cistina-selenito y caldo tetrionato, incubar durante 12-24 horas a 37°C o 43°C.

Pruebas selectivas para *Salmonella* sp: Si presenta crecimiento en cualquiera de los medios de enriquecimiento, tomar una azada y aislar por estría cruzada en los siguientes medios: Agar verde brillante, Agar XLD y Agar Sulfito de Bismuto. Si son bacilos Gram negativos, correspondiendo a la morfología de *Salmonella* sp., sembrar por estría y punción en el medio Agar de Hierro y Triple Azúcar e incubar de 18 a 24 horas a 35°C. (Tabla No. 7 “Resultado de investigación de microorganismos objetables”)

- Agar Verde Brillante: Colonias pequeñas transparentes, bacilos incoloros, rosas o blancos opacas, frecuentemente rodeadas de una zona rosa o roja.
- Agar Xilosa-lisina desoxicolato (XLD): Colonias rojas con o sin centro bacilos negro. El agar XLD se incuba a 37°C ± 1°C durante 24h ± 3h, el segundo y tercero agar selectivo incubar de acuerdo a las recomendaciones contenidas en los manuales de medios de cultivo de los fabricantes.
- Agar Sulfito de Bismuto (ASB): Colonias cafés, grises o negras; algunas veces pueden presentar brillo metálico y el medio circundante a la colonia generalmente es café al principio y a medida que se prolonga el tiempo de incubación, pueden aparecer de color negro. Sí se presentan colonias típicas en ASB después de 24 ± 2h de incubación, seleccionar 2 o más colonias. Si por el contrario, no se observan

colonias típicas a las 24 ± 2 h, re-incubar las placas de ASB, otras 24 ± 2 h. Después de 48 ± 2 h de incubación, seleccionar si están presentes, 2 o más colonias típicas.

- Agar Hierro y Triple azúcar: Superficie alcalina (roja) punción bacilos, ácida (amarilla), con o sin producción de ácido sulfhídrico.

Confirmación Bioquímica: A partir del agar nutritivo, con un asa recta, estéril tocar ligeramente el centro de la colonia seleccionada e inocular en tubos de agar inclinado de Agar de Hierro y Triple Azúcar. Sembrar por picadura en el fondo y estría en la superficie inclinada. Debido a que la reacción de descarboxilación de la lisina, es estrictamente anaerobia, mantener las placas de agares selectivos a $5-8^{\circ}\text{C}$.

Incubar los tubos de TSI a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por 24 ± 3 h. Dejar los tapones flojos de los tubos para mantener condiciones de aerobiosis mientras se incuban evitando excesiva producción de H_2S . Interpretar los cambios de color como se describe a continuación

- TSI: Fondo del medio: Amarillo, glucosa positiva, rojo o sin cambio de color, glucosa negativa, negro, formación de sulfuro de hidrógeno, burbujas o grietas en el medio, formación de gas debido a la utilización de la glucosa.
- TSI: Superficie inclinada: Amarillo, lactosa y/o sacarosa positivos, rojo o sin cambio de color, lactosa y/o sacarosa negativa.

Tabla No. 7 “Resultado de investigación de microorganismos objetables”.

RESULTADO DE INVESTIGACIÓN DE MICROORGANISMOS OBJETABLES		
MICROORGANISMO	CARACTERÍSTICAS TÍPICAS	REFERENCIA
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Cultivo en Caldo de Soya Trypticaseína	Turbidez debida a desarrollo microbiano	Norma Oficial Mexicana NOM-210-SSA1-2013 y FEUM 10 Ed.
Siembra en Agar Vogel Johnson	Colonias negras rodeadas de zona amarilla	
Siembra en Agar Sal Manitol	Colonias amarillas rodeadas de zona amarilla	
Tinción de Gram y Observación Microscópica	Cocos agrupados en racimos, Gram positivos	
Prueba de coagulasa	Positiva	
<i>Pseudomona auruginosa</i>		
Cultivo en Caldo Soya Trypticaseína	Turbidez a desarrollo microbiano	Norma Oficial Mexicana NOM-210-SSA1-2013 y FEUM 10 Ed.
Siembra en Agar Cetrimida	Colonias verdosas	
Siembra en Agar F	Colonias incoloras o amarillo claro que fluorescen en presencia de luz UV	
Siembra en Agar P		
Tinción de Gram y observación Microscópica	Bacilos Gram negativos	
Prueba de oxida	Positiva	
<i>Escherichia coli</i>		
Cultivo en Caldo Lactosa	Turbidez a desarrollo microbiano	Norma Oficial Mexicana NOM-210-SSA1-2013 y FEUM 10 Ed.
Siembra en Agar Eosina y Azul de Metileno	Colonias pequeñas azul-negro con brillo metálico verde	
Siembra en Agar Mac Conkey	Colonias grandes rosas o rojas rodeadas de una zona precipitado	
Tinción de Gram y Observación microscópica	Bacilos Gram negativos	
<i>Salmonella sp</i>		
Cultivo en Caldo Lactosado	Turbidez debida a desarrollo microbiano	Norma Oficial Mexicana NOM-210-SSA1-2013 y FEUM 10 Ed.
Cultivo en Caldo Selenito Cistina	Positivo	
Cultivo en Caldo Tetrionato	Positivo	
Siembra en Agar Verde Brillante	Colonias pequeñas, transparentes incoloras, rosas o blancas opacas frecuentemente rodeadas de una zona roja	
Siembra en Agar Xilosa Lisina Desoxicolato	Colonias rojas con o sin centro negro	
Siembra en Agar Sulfito de Bismuto	Colonias negras o verdes	
Siembra en Agar de Hierro y Triple Azúcar	Estría amarilla, picadura roja y fondo negra	
Tinción de Gram y Observación microscópica	Bacilos Gram negativa	

Nota: Para los medios de cultivo referirse al Anexo 2 “Medios de Cultivo”. Datos recopilados de la Norma Oficial Mexicana NOM-210-SSA1-2013 “Productos y servicios. Métodos de prueba microbiológicos. Determinación de microorganismos indicadores. Determinación de microorganismos patógenos y toxinas microbianas.

7. ELABORACIÓN DE UNA GUÍA

7.1. Alcance.

Esta guía aplica a los sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1, destinados como servicio crítico en la fabricación o elaboración de medicamentos en donde la calidad de agua purificada nivel 1, sea la aceptada por la monografía correspondiente de la forma farmacéutica.

7.2. Objetivos

El objetivo de esta guía fue centrarse en las acciones correctivas y preventivas ejecutadas después de detectar una desviación o No conformidad con alguno de los parámetros, especificaciones, métodos de limpieza, métodos de mantenimiento, metodologías analíticas etc, detectadas en los equipos involucrados en el sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1, cuyo fin es evitar volver a repetir el evento.

Esta guía tiene la intención principalmente para el cumplimiento de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

7.3. Metodología a seguir para evitar contaminación microbiológica en sistema de producción de agua purificada

7.3.1. Introducción

Satisfacer los asuntos regulatorios se enfoca principalmente en establecer las especificaciones apropiadas, y usar métodos efectivos y apropiados para verificar y registrar que aquéllas especificaciones son satisfactorias. Temas tales como calidad de instalación, procedimientos de muestreo y análisis, procedimientos de mantenimiento y operación, etc. A menudo tienen mayor significancia que tecnologías particulares seleccionadas para purificar y distribuir el agua.

Un sistema de calidad efectivo y que cumpla con los requisitos regulatorios, requiere que las desviaciones, fuera de especificaciones, errores o cualquier otro evento que salga de los parámetros definidos y controlados del proceso, sean investigados a fondo para determinar las causas que lo han provocado, del mismo modo debe ser registrado y valorado para conocer su impacto sobre la calidad del producto o productos, con el objetivo final de evitar que se vuelvan a repetir.

La causa que origina la Desviación o No conformidad es el elemento fundamental a tratar cuando hablamos de acciones correctivas y preventivas. Conocer la causa real con el mayor detalle facilita la toma de la acción acertada y mejora la eficacia de las mismas. Por otro lado las acciones correctivas y preventivas son una parte fundamental del mecanismo de los ciclos de mejora continua de los sistemas de calidad, por lo cual resulta de suma relevancia establecer este mecanismo dentro de una organización. La utilización de diagramas causa-efecto es una herramienta útil en esta tarea.

Al detectar una desviación, esta tiene que documentarse y evidenciar el cumplimiento del sistema de calidad, se debe incluir como mínimo los siguientes criterios (Ver formato de desviaciones “FORM-A Desviaciones”):

- Identificación de la desviación
- Acciones a seguir
- Documentar las conclusiones
- Cierre de la desviación
- Resguardo de evidencias.

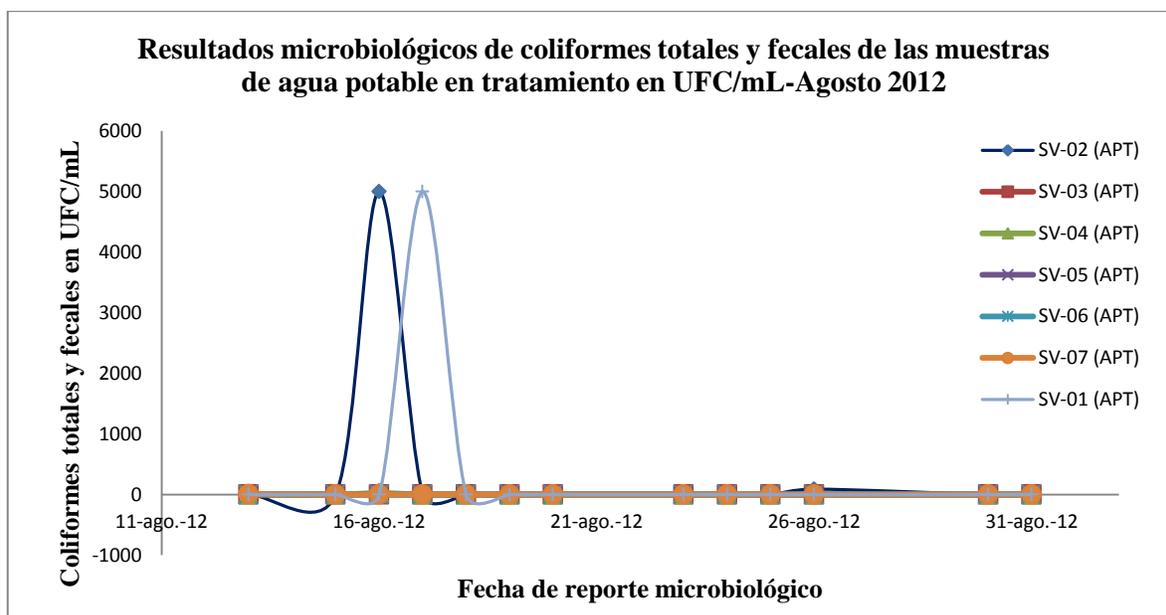
7.3.2. Planteamiento del problema.

En el mes de Agosto de 2012 se detecto la desviación o No conformidad con algunos de los parámetros evaluados para la liberación de agua purificada nivel 1, y ésta fuera de especificación registró un No cumplimiento en parámetros microbiológicos del día 13 de Agosto de 2012. El problema originó una desviación crítica ya que los análisis arrojaron presencia de microorganismos fecales y totales en las muestras de agua potable en tratamiento y la especificación indica AUSENCIA de coliformes fecales para su cumplimiento con las normas vigentes. Este problema obligó a suspender el uso del agua purificada nivel 1, investigar la posible causa raíz y una vez detectado emitir las acciones correctivas y preventivas necesarias para restablecer las especificaciones para la misma calidad de agua.

El uso del agua purificada nivel 1 como lo indica la monografía de la misma referida en la FEUM, es utilizada para lavar los equipos de proceso, utensilios, áreas de fabricación y toda aquella superficie que este en contacto con el producto de fabricación, además de su uso como materia prima en la formulación maestra del medicamento; Tal desviación inmediatamente obliga a declarar como crítica y por ende su uso restringido para cualquier fin de los mencionados anteriormente.

La gráfica No. 1 muestra el comportamiento de la carga de microorganismos totales y fecales superando las especificaciones que marca las normatividades vigentes, dichos resultados superan los 500 UFC/100mL de Coliformes totales y fecales de los puntos SV-01 (17-Ago-12) y SV-02 (16-Ago-12); analizando lo anterior podemos pensar que el punto SV-01, que es la primera etapa de pretratamiento de agua potable pudiera contener elevada carga microbiana en el agua que ingresa al sistema, es decir la materia prima (Agua potable) no cumple con las especificaciones y ello obliga a revisar las condiciones del agua potable, cisterna, frecuencia de sanitización, limpieza etc. A fin de ir descartando los puntos críticos que provocan dicho escenario.

Gráfica No. 1. Resultados microbiológicos de Coliformes Totales y Fecales de las muestras de agua potable en tratamiento en UFC/mL-Agosto 2012



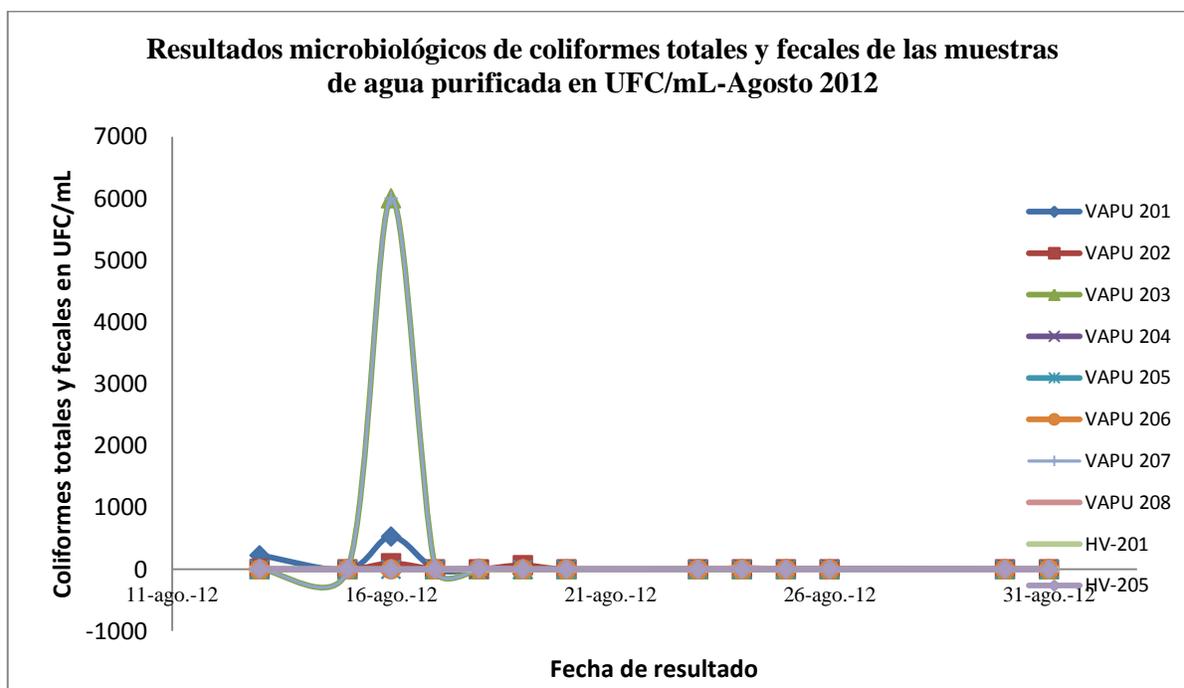
Especificación microbiológica del Agua Potable en Tratamiento				
Especificación	Coliformes totales	Coliformes fecales	Cuenta Total Microbiana	Microorganismos objetables
	No más de 2 UFC/100mL	Ausencia	No más de 500 UFC/mL	Informativo

Tabla No. 8 “Especificación microbiológica del Agua Potable en Tratamiento”

En este mismo periodo se detectó un fuera de especificación en la calidad de agua purificada nivel, el asunto era demasiado crítico ya que el agua purificada sirve como materia prima para la preparación de las formas farmacéuticas que así lo indiquen en las monografías correspondientes. Lo particular radica en que el agua purificada debe estar libre de microorganismos objetables, coliformes totales y fecales, la FEUM en la monografía correspondiente del agua purificada nivel 1, obliga a tener agua que no supere los 100 UFC/ml de Cuenta Total Microbiana como límites de especificación, claro lo anterior debe contar con los Límites de control, alerta y acción, basados en los datos estadísticos de la Validación del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1.

El resultado más elevado en los puntos de uso alcanzó los 6000 UFC/mL de microorganismos coliformes totales y fecales en la calidad de agua purificada nivel 1. Ver gráfica No. 2.

Gráfica No. 2 Resultados microbiológicos de coliformes totales y fecales de las muestras de agua purificada en UFC/ML- Agosto 2012



Especificación microbiológica del Agua Purificada Nivel 1				
Especificación	Coliformes totales	Coliformes fecales	Cuenta Total Microbiana	Microorganismos objetables
	No Aplica	No Aplica	No más de 100 UFC/mL	Ausencia

Tabla No. 9. "Especificación microbiológica del Agua Purificada Nivel 1"

FORM-A DESVIACIONES

Fecha de detección de la desviación:							
Impacto de la desviación							
Sistema	<input type="checkbox"/>	Proceso	<input type="checkbox"/>	Producto	<input type="checkbox"/>	Equipo	<input type="checkbox"/>
Resultado analítico	<input type="checkbox"/>	Documento	<input type="checkbox"/>				
Descripción de la desviación							

Elaboró	Revisó
Nombre:	Nombre:
Fecha:	Fecha:
Departamento:	Jefe del departamento:

MANEJO DE LAS DESVIACIONES
Investigación de la desviación

CAUSA DE LA DESVIACIÓN

ORIGEN DE LA DESVIACIÓN		
Interna <input type="checkbox"/>	Externa <input type="checkbox"/>	
CLAFICACIÓN DE LA DESVIACIÓN		
Crítico <input type="checkbox"/>	Mayor <input type="checkbox"/>	Menor <input type="checkbox"/>

Coordinador del cierre de la desviación:
Firma del responsable del área:

ACCIONES A SEGUIR		
Acciones	Responsable	Fecha

CONCLUSIONES	
ACCIONES PREVENTIVAS	
Firma del responsable del área:	Firma del coordinador de cierre:

SEGUIMIENTO Y CIERRE	
Firma del director de área:	
Fecha del cierre:	

“FORM-A Desviaciones”

7.4. Impacto de la desviación.

Para el caso del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1, el impacto de la desviación es su total restricción de uso para cualquier fin que menciona la monografía de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Al restringir el uso total del sistema de producción de agua purificada, se retrasa la producción de los productos fabricados en el laboratorio de formas farmacéuticas de gelatina blanda, así mismo se retrasan las limpiezas de los equipos, utensilios, mobiliarios y áreas de producción y acondicionamiento.

Surgen nuevas desviaciones como consecuencia de la No conformidad del uso del agua purificada, debido a que no podía realizar el personal operativo limpiezas de áreas y por ende no se registrarían en bitácoras de uso y limpiezas de áreas de producción y acondicionamiento; La justificación estuvo soportada por la restricción del uso de agua

purificada, pero la pregunta fue ¿Cómo garantizar que las áreas de fabricación No sufran contaminación microbiológica a causa de no realizar en tiempo dichas limpiezas?, Pues sin duda se trabajó demasiado en establecer las acciones preventivas y hacer conciencia al personal la importancia de mantener en estricto orden los lineamientos que establecen las Buenas Prácticas de Fabricación y las medidas de Seguridad, Higiene y Ecología.

Sin duda la producción planeada en tiempo y costo salen de control ya que a destiempo se entregan los lotes solicitados por los clientes, y lo anterior causa la cancelación total y/o parcial de los pedidos de medicamento.

7.5. Descripción de la investigación.

El sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1, presenta microorganismos totales y fecales, detectado a través del muestreo de agua potable, en tratamiento y purificada y mediante un análisis microbiológico, por tanto debe suspenderse el uso de agua purificada hasta conocer la causa raíz que provocó el no cumplimiento.

Las cargas elevadas de Cuenta Total Microbiana que presentaron las muestras de agua purificada nivel 1 quedan fuera de especificación, dichos microorganismos se investigaron a fin de saber que tipo de colonia estaba presente en el sistema de agua purificada, las pruebas resultaron positivas para los microorganismos coliformes totales y fecales ya que desprendieron gas en los tubos con caldo de soya tripticaseína doble concentración y en los tubos de caldos lactosados. Este No cumplimiento fue reportado al Staff Directivo y a los departamentos involucrados.

7.6. Investigación de la desviación.

Se investigó la causa de la posible contaminación microbiológica, así mismo el departamento de Microbiología analizó muestras tomadas de diferentes puntos de muestreo, las cuales cubren todo el sistema de producción, almacenamiento y distribución del agua purificada nivel 1.

Revisión de los equipos, accesorios, agentes químicos, instrumentos calibrados y verificados, etc., involucrados en la producción de agua purificada.

Se comenzó hacer la investigación del microorganismo presente en el sistema de purificación de agua, mismo que serviría como referencia para tomar acciones correctivas a fin de restablecer las condiciones de especificación que establece la FEUM para el uso de Agua purifica nivel 1, por tanto el uso del agua purificada fue restringido en su totalidad hasta restablecer las condiciones de uso.

7.7. Causa de la desviación.

No se tiene una respuesta exacta de la posible desviación, sin embargo unos de los factores de contaminación es no seguir cronológicamente las sanitizaciones del sistema de producción de agua purificada, la vida útil de los filtros, limpieza y sanitizaciones de membranas de ósmosis inversa, otra causa la calidad del agua potable; es decir el tratamiento de cloración adecuado de este insumo; Lo anterior se resume que al No encontrar la evidencia documentada de tales actividades en bitácoras, formatos de registros, los filtros se encontraban saturados de partículas extrañas y el personal involucrado no contaba con la suficiente capacitación y adiestramiento para tales efectos; sin embargo los procedimientos normalizados de operación se encontraban deficientes y algunos otros no se habían emitido con los lineamientos para las actividades particulares.

7.8. Acciones a seguir

Como acción correctiva se realizó un plan de muestreo distinto al autorizado por el departamento de Validación (Ver Tabla No. 6. Programa de muestreo para el sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel); este programa fue de carácter exhaustivo, se planteo, se evaluó su viabilidad, y finalmente fue autorizado por la dirección de la empresa, el cual cubría diferentes puntos de muestreo a diferentes etapas de producción de agua purificada nivel 1, p.ej., entrada municipal de agua potable, pretratamiento, tratamiento final y agua producto (Ver Tabla No. 7 Programa de muestreo para evaluar la calidad microbiológica del sistema de producción, distribución y almacenamiento de agua purificada nivel 1).

Finalmente con base en la tendencia de resultados microbiológicos y a la naturaleza del microorganismo presente, surge un programa de limpieza y sanitización para el Sistema y Equipo de generación, distribución y almacén de agua purificada.

Mientras el control de los parámetros fisicoquímicos es importante, el reto principal en un sistema de agua farmacéutica es mantener en especificación los parámetros microbiológicos. La industria y la comunidad regulatoria ha reconocido la eficiencia de mantener un sistema continuamente recirculado a altas temperaturas (65-80°C) previniendo el crecimiento microbiano. Cada sistema de tratamiento de agua farmacéutica debe ser visto en su totalidad, ya que factores de diseño y operación pueden afectar el sistema entero.

Es útil identificar tanto los parámetros de calidad de agua potable que entra al sistema y los parámetros de calidad del agua purificada como producto, es importante tener en mente que la calidad del agua debe mejorar con cada etapa sucesiva.

Operaciones de Pretratamiento

Dado que la etapa de pretratamiento en cualquiera de sus operaciones unitarias son puntos críticos, debe tenerse contemplado una serie de limpiezas y sanitizaciones periódicas a fin de garantizar que la calidad microbiológica cumpla con las especificaciones mencionadas en la FEUM.

Para el proceso en el sistema de pretratamiento deben cumplir al menos los siguientes puntos:

- Calidad microbiológica del agua potable a la entrada del sistema de pretratamiento,
- Restricciones de temperatura en el agua purificada Nivel 1 usada en un proceso farmacéutico y el tratado de control microbiano,
- Mantenimiento y limpieza, verificación, calibración y monitoreo continuo de la etapa final de tratamiento, ya que ésta define la calidad del agua requerida que sale del pretratamiento.
- Calidad y Cantidad requerida del agua del proceso final del tratamiento.
- La cantidad de impurezas que deben ser removidas por el sistema de pretratamiento, la diferencia es determinada por medio de un balance de materia. Se debe de poner atención a las impurezas y a los componentes pequeños ya que estos pueden ser factor de contaminación potencial en las etapas de pretratamiento,
- Los lineamientos a seguir en caso de contaminación de agua en sus diferentes etapas de pretratamiento consisten en evaluar cada operación unitaria, siendo estas, posibles causas de contaminación microbiológica.
- El muestreo deberá ser intensivo comparado con el programa establecido por el departamento de validación (Referirse a la tabla No. 6. Programa de muestreo para el sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel)

Para el caso particular del sistema de agua purificada, cualquier sospecha de contaminación microbiológica deberá ser evaluada y revisada de tal forma que se debe implementar una serie de procesos para llevar a cabo el cumplimiento para el cual fue diseñado, tomando como referencia la monografía de agua purificada Nivel 1 establecido por la FEUM. Sí la muestra analizada indica presencia de microorganismos objetables, se deberá actuar inmediatamente y seguir lo siguiente, ya que la proliferación del microorganismo puede circular a los puntos de uso.

Programa de muestreo para evaluar la calidad microbiológica del sistema de producción, distribución y almacenamiento de agua purificada nivel 1.					
	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes
Agua Purificada nivel 1					
VAPU 201					
VAPU 202					
VAPU 203					
VAPU 204					
VAPU 205					
VAPU 206					
VAPU 207					
VAPU 208					
SV 07					
HV 205					
HV 201					
Agua Potable en tratamiento					
SV 01					
SV 02					
SV 03					
SV 04					
SV 05					
SV 06					
Agua Potable					
Cisterna					
Entrada municipal					

Tabla No. 10 Programa de muestreo para evaluar la calidad microbiológica del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1.

7.8.1. Muestreo de Agua Potable, Agua Potable en Tratamiento y Agua purificada nivel 1 del sistema de producción de agua purificada.

Muestreo para Agua Potable seguir lo siguientes puntos:

- El Químico asignado para el muestreo deberá utilizar cofia, cubrebocas, guantes, y bata blanca,
- Utilizar frascos estériles o bolsas estériles de 100 mL de volumen, y usar bolsas refrigerantes de acuerdo a lo descrito en la **NOM-201-SSA1-2002** en el apartado de referencias, a fin de garantizar el ciclo de vida de la muestra,
- Para el caso del muestreo del Agua potable, ver “Anexo 3 Muestreo de agua potable”.

Muestreo de Agua Potable en Tratamiento y Agua Purificada seguir lo siguiente puntos:

- Acudir a la válvula de muestreo o punto de uso.
- Asperjar con alcohol al 70 % la válvula a muestrear, dejando evaporar el alcohol alrededor de 1 minuto.
- Abrir la válvula de muestreo, dejando drenar aproximadamente 3 Litros de agua, evitando tocar la válvula de muestreo.
- Sanitizar las manos con alcohol al 70 %, tomar aproximadamente 100 mL de agua evitando tocar el interior del frasco y/o bolsa estéril, una vez recolectada la muestra, cerrar con mucho cuidado el frasco y/o bolsa estéril. A ello, identificar la muestra colocando como mínimo los siguientes datos: Clave de muestreo, Fecha de muestreo, Hora de muestreo y Responsable del muestreo.
- Introducir el frasco estéril dentro de la hielera, misma que contiene en su interior los geles refrigerantes.
- Llenar el la cadena de custodia, donde se identifican las muestras. (Ver FORM-B. Cadena de custodia para muestras de agua.)
- Llenar el formato FORM-C. Reporte de resultados microbiológicos de las muestras del sistema de agua purificada.
- Finalmente entregar las muestras recolectadas, la cadena de custodia y el formato del reporte microbiológico de las muestras del sistema de agua purificada, al laboratorio de Microbiología y entregar al Químico asignado para el análisis correspondiente.

7.8.2. Análisis Microbiológico de Agua potable, Agua potable en tratamiento y Agua Purificada Nivel 1.

- El Químico asignado para el análisis microbiológico del agua en sus diferentes etapas deberá recibir las muestras de agua que le fue entregado por el Químico asignado del muestreo, deberá identificar y verificar que las muestras estén en perfectas condiciones de almacenaje, que no se encuentren derramado el contenido del frasco y asegurarse que vengán perfectamente identificadas,
- Se deberá tener listo los reactivos y materiales y aparatos e instrumentos para el correspondiente análisis,
- Para el análisis microbiológico del Agua Potable y Agua Potable en Tratamiento seguir como se muestra el diagrama de flujo No. 2. Muestreo de Agua Potable en Tratamiento y Agua Purificada Nivel 1.
- Para el análisis microbiológico del Agua Purificada seguir como muestra en el diagrama de flujo No. 4. Análisis microbiológico de agua purificada nivel 1, y reportar la CTM
- La metodología a seguir para preparar los medios de cultivo se describen en el Anexo 2 Medios de cultivo.

- En caso de sospecha de presencia de microorganismos objetables, seguir lo indicado en la Tabla No. 7 “Resultado de investigación de microorganismos objetables”.
- Una vez concluido el tiempo de incubación para cada muestra, reportar los resultados obtenidos en el formato “FORM-C Reporte de resultados microbiológicos de las muestras del sistema de agua purificada”, si la muestra analizada cumple con las especificaciones, descartar como posible punto de contaminación microbiológica dicha muestra, en caso del no cumplimiento de las especificaciones, proceder con la investigación de microorganismos tal como se describe en el Capítulo 6.
- Al término de la conclusión del tiempo de incubación de las pruebas para la identificación de microorganismos objetables, reportar el microorganismo arrojado del análisis y entregar resultados al departamento de Calidad y Mantenimiento a fin de tomar acciones correctivas para establecer los límites de control del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1.

Prueba de Cuenta Total Microbiana (Químico asignado)

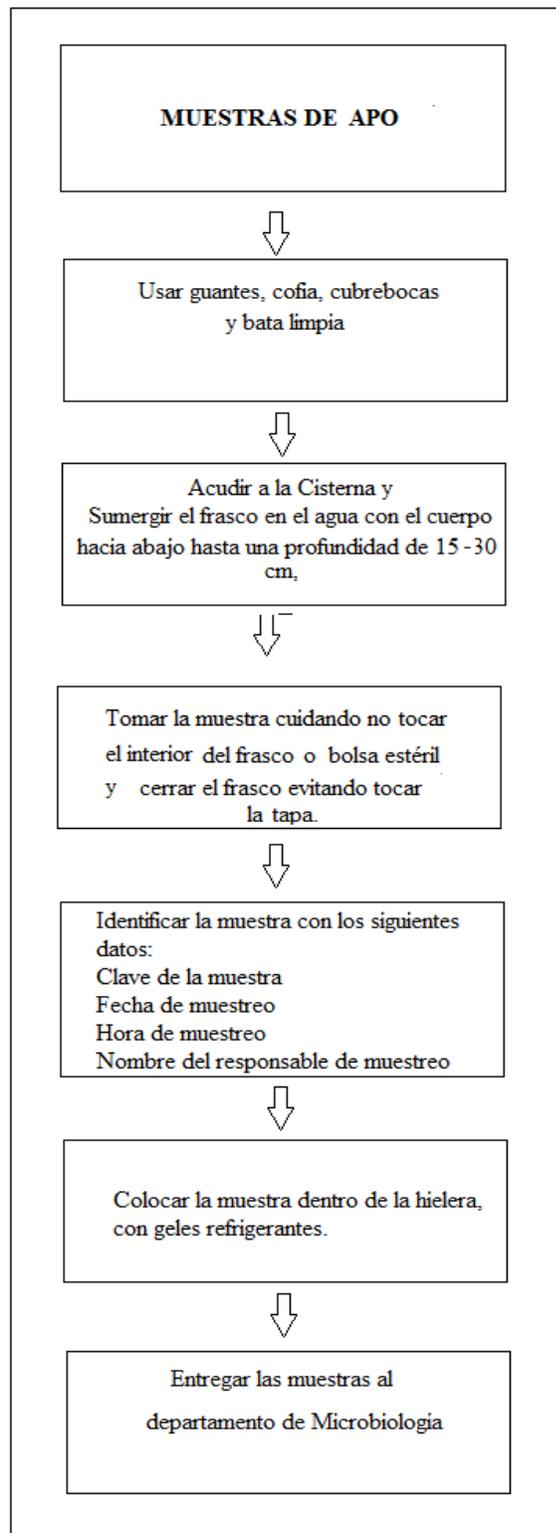
- Analizar las muestras dentro de las 6 horas siguientes al muestreo,
- Realizar la prueba dentro de una Cabina Bioseguridad de Microbiología,
- Realizar la prueba por el método de Vertido en placa de acuerdo a la metodología Límites Microbianos,
- Tomar 100 mL de la muestra problema y filtrar de acuerdo a lo descrito en el Anexo1, utilizar 100 mL de Peptona estéril como solución de enjuague Ver Anexo 2 para la metodología de preparación de medios de cultivos,
- Tomar un casete desechable (contenedor) y agregar 2.6 mL de caldo tripticaseína de soya e incubar la muestra filtrada en el casete con el medio de cultivo mencionado,
- Identificar el casete con la fecha de preparación de muestra y nombre de la muestra problema,
- Incubar a 20 a 25°C durante 07 días para recuento de hongos filamentosos y levaduras,
- Realizar en paralelo un control negativo, sembrando 2 mL de caldo tripticaseína de soya de la misma manera que la muestra. (esto garantiza que el medio de cultivo se encuentra libre de contaminación microbiológica y es confiable el resultado que arroje al concluir el periodo de incubación de la muestra problema),
- Hacer también un control positivo inoculando 2 mL de caldo Tripticaseína de soya con alrededor de 100 UFC de uno de los microorganismos objetables (*S. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli* o *Salmonella sp.*), y sembrar de igual manera que la muestra. (esto garantiza que el medio de cultivo tiene la aptitud de uso, es decir que en este medio selectivo crecen los microorganismos objetables bajo condiciones específicas),

- Incubar en posición invertida las Cajas Petri a 30-35°C durante 3 días para recuento de organismos mesófilos aerobios,
- Al término de la incubación, contar las UFC en cada caja,
- La suma de los hongos filamentosos, levaduras y mesófilos aerobios da como resultados la Cuenta Total Microbiana,
- Registrar los resultados en el FORM-C. Reporte de resultados microbiológicos de las muestras del sistema de agua purificada.

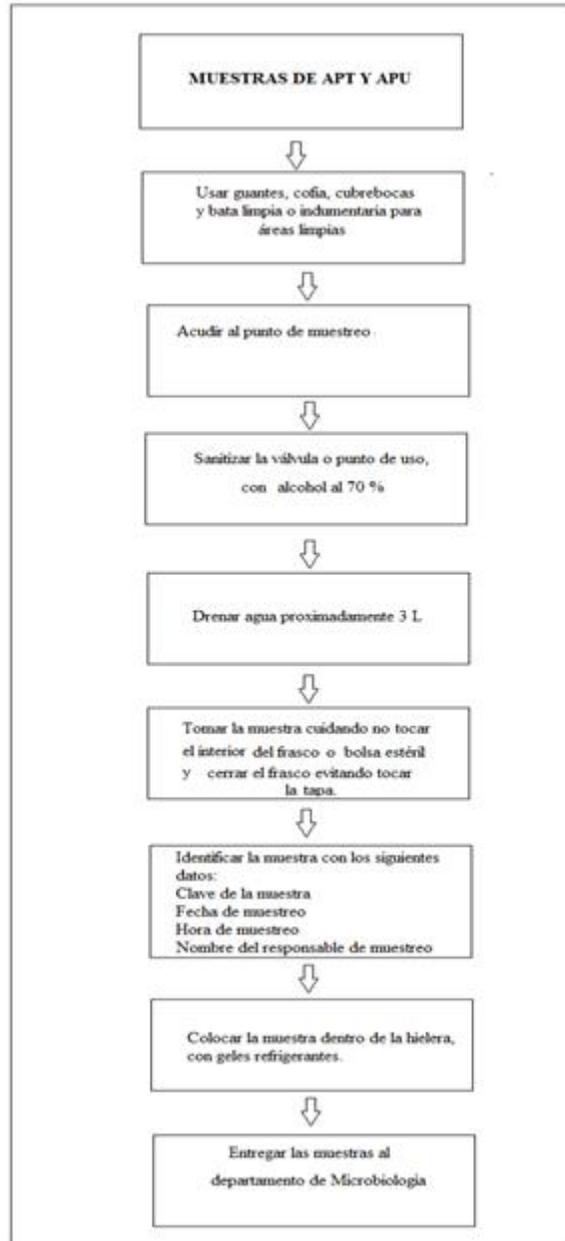
Investigación de microorganismos objetables (El fundamento esta soportado en el Capitulo 6 Parámetros microbiológico de la evaluación de agua purificada nivel 1)

- Con ayuda de un asa bacteriológica tomar el crecimiento obtenido en las cajas para la prueba de CTM y hacer una siembra en un tubo conteniendo 10 mL de Caldo Soya Trypticaseína y otra en uno con Caldo Lactosado.
- Utilizando un marcador de tinta permanente, identificar los tubos con la clave de la muestra de agua.
- Incubar los tubos a 37 ± 0.2 °C durante 24 horas.
- Una vez terminado el tiempo de incubación revisar si los tubos presentan crecimiento microbiano (turbidez).
- A partir del tubo con Caldo Soya Trypticaseína sembrar por estría cruzada en Agar de Vogel Johnson (AVJ) o Agar Sal Manitol (ASM), Agar Cetrimida (AC), Agar para Pseudomonas P (AP) y Agar para Pseudomonas F (AF). Incubar durante 24-48 horas a 37 ± 0.2 °C.
- A partir del tubo con Caldo Lactosado sembrar por estría cruzada en Agar Verde Brillante (AVB), Agar Eosina y Azul de Metileno (AEMB), Agar Mac Conkey (AMC). Incubar durante 24-48 horas a 37 ± 0.2 °C.
- Sembrar por separado alícuotas de 1mL del crecimiento obtenido en Caldo Lactosado en Caldo Selenito Cistina y Caldo Tetracionato. Incubar los tubos a 37 ± 0.2 °C durante 24 horas.
- A partir de los tubos con Caldo Selenito Cistina y Caldo Tetracionato, sembrar por estría cruzada en Agar Sulfito de Bismuto (ASB) y Agar Xilosa-Lisina-Desoxicolato (AXLD) y por picadura y estría en Agar de Hierro y Triple Azúcar (ATSI). Incubar a 37 ± 0.2 °C durante 24 - 48 horas.
- Revisar la morfología colonial y reacción en los medios de cultivo y comparar con las descritas para *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli* y *Salmonella sp.* Ver Tabla No. 7.

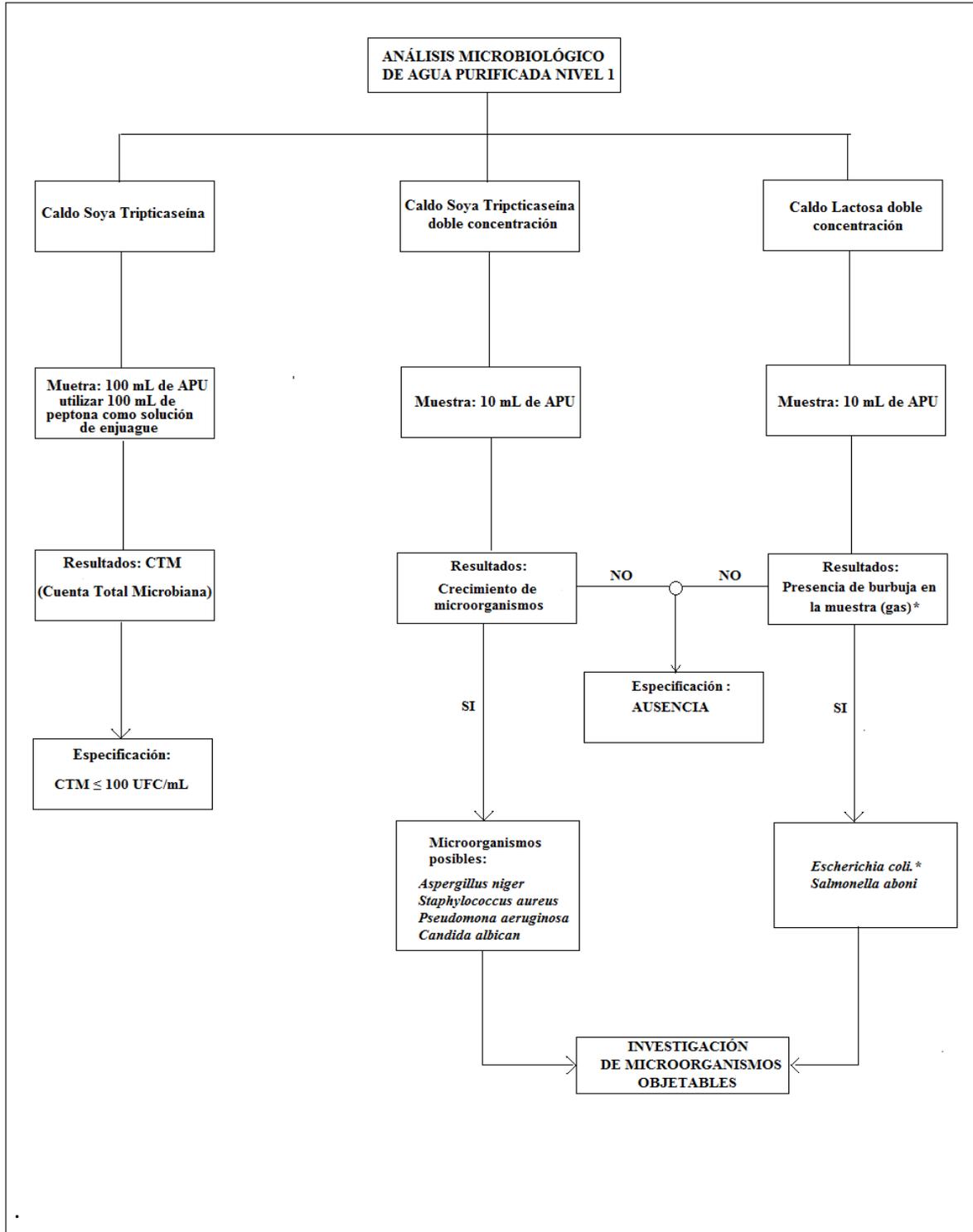
Diagrama de Flujo No. 2. Muestreo de Agua Potable. (De acuerdo al Anexo 3).



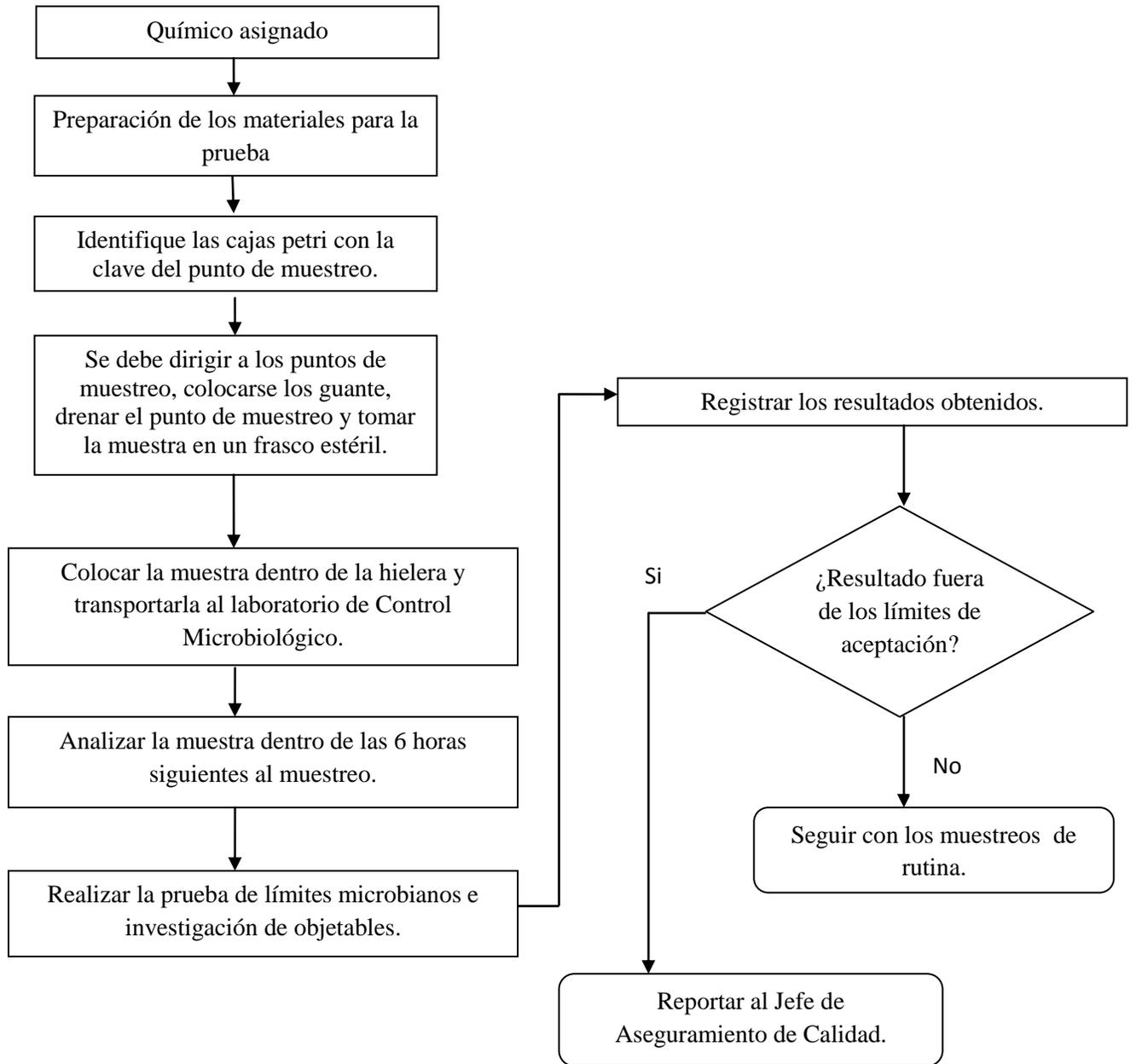
- Diagrama de Flujo No. 3. Muestreo de Agua Potable en Tratamiento y Agua Purificada Nivel 1.



- Diagrama de Flujo No. 4. Análisis microbiológico de agua purificada nivel 1.



- Diagrama de flujo No. 5. Análisis microbiológico de agua en sus diferentes calidades.



FORM-B. Cadena de custodia para muestras de agua.

Responsable del muestreo		Firma y Fecha	
--------------------------	--	---------------	--

Hora	Punto de Muestreo	Tipo de Muestra/No. de Control	Volumen (mL)	Observaciones

Tipo de Muestra	APO: Agua Potable	APT: Agua Potable en Tratamiento	APUN: Agua Purificada
-----------------	--------------------------	---	------------------------------

Entrega y recepción de muestras para transporte

	Nombre	Firma	Fecha	Hora
Entregado por:				
Recibido por:				

FORM-C. Reporte de resultados microbiológicos de las muestras del sistema de agua purificada

Fecha de muestreo:	Fecha de análisis
Responsable del Muestreo:	
Clave de esterilización de Caldo de Soya Trypticaseína:	Clave de esterilización de Solución de enjuague:
Microorganismo control positivo:	Fecha de preparación de Agra Chromocult:

AGUA POTABLE					
Punto de muestreo	Coliformes totales	Coliformes fecales	Cuenta Total Microbiana	Microorganismos objetables	RESULTADO
Especificación	No más de 2 UFC/100 mL	Ausencia	No más de 500 UFC/mL	Informativo	Cumple/ No Cumple
AGUA POTABLE EN TRATAMIENTO					
Especificación	No más de 2 UFC/100 mL	Ausencia	No más de 500 UFC/mL	Informativo	Cumple/ No Cumple
AGUA PURIFICADA NIVEL 1					
Especificación	No aplica	No aplica	No más de 100 UFC/mL	Ausencia	Cumple/ No Cumple

Observaciones:	
Analizó:	Fecha:
Revisó:	Fecha:
Aprobó:	Fecha:

7.8.3. Plan de Limpieza y sanitización Sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada.

Una vez confirmado la presencia de presencia de microorganismos objetables en el Equipo y/o Sistema de Producción de Agua Purificada Nivel 1, se deberá realizar la limpieza exhaustiva y/o sanitización periódica de acuerdo a la “Tabla No. 11. Limpieza y/o sanitización o equipo de agua purificada”.

Como acciones correctivas se estableció un programa de limpieza para inhibir la proliferación del microorganismo objetable, este se emitió el día 24 de Septiembre de 2012 y se aplicó el día 01 de Octubre de 2012, al mismo tiempo un programa de muestreo para las diferentes calidades de agua a evaluar (Ver Tabla No. 7 Programa de muestreo para evaluar la calidad microbiológica del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1.); El departamento de Mantenimiento junto con los técnicos externos y expertos en el tema evaluaron los posibles riesgos y el impacto que tendría al someter al sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1 a una limpieza exhaustiva y con ello su total eficacia expresado en los resultados microbiológicos y fisicoquímicos.

El programa de limpieza fue diseñado basado en la siguiente información:

- Tipo de microorganismo objetable en cuestión.
- Tipo de agentes biocidas y químicos capaz de penetrar la estructura celular del microorganismo.
- Reactividad y toxicidad de los agentes químicos y biocidas, en las superficies de los equipos.
- Facilidad y disponibilidad para remover las trazas de los agentes químicos y biocidas aplicados a las superficies de los equipos.
- Impacto de los agentes químicos y biocidas a la Calidad de agua purificada nivel 1.
- Impacto de los agentes químicos y biocidas a la eficiencia de los equipos a tratar.
- Análisis de resultados de la prueba “Reto de agentes químicos y biocidas basado a la eficiencia de inhibir o eliminar el crecimiento del microorganismo objetable a tratar”, dichos resultados fue proporcionado por el distribuidor.
- Tiempos de operación involucrados en las operaciones de limpieza, ello proyectado a mediano y largo plazo y a fin de no alterar las actividades de fabricación realizadas en la planta de producción de medicamentos.
- Costo de insumos utilizados para la limpieza de los equipos involucrados en la producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1.
- Costo horas-hombre para llevar a cabo las operaciones de limpieza.

Tabla No. 11. “Plan de limpieza y/o sanitización o equipo de agua purificada”

Equipo o sistema: Agua Purificada

Equipo	Parte	Actividad	Tiempo aproximado de paro (días)	Frecuencia	Observaciones
Cisterna	Cloro	Control de cloro libre residual	n/a	Diaria	Control de cloro en 3 ppm
Suavizadores	Equipo en general	Regeneración de suavizador SF-01	n/a	Semanal	Salmuera
		Regeneración de suavizador SF-02	n/a	Semanal	Salmuera
		Carga de sal	n/a	Semanal	Sal Morton
		Limpieza de tanque de salmuera	n/a	Mensual	Acido peracetico al 2%
	Válvula Fleck SF-01	Desarme y limpieza de válvula	1	Quincenal*	Cloro durante 1 hora al 3%, después acido peracetico durante 1 hora al 2%
	Válvula Fleck SF-02	Desarme y limpieza de válvula	1	Quincenal*	Cloro durante 1 hora al 3%, después acido peracetico durante 1 hora al 2%
	Válvula direccional DV01	Desarme y limpieza de válvula	1	Quincenal*	Cloro durante 1 hora al 3%, después acido peracetico durante 1 hora al 2%
	Suavizador SF-01	limpieza interior	1	Quincenal**	Cloro durante 1 hora al 3%, después acido peracetico durante 1 hora al 2%
	Suavizador SF-02	limpieza interior	1	Quincenal**	Cloro durante 1 hora al 3%, después acido peracetico durante 1 hora al 2%
	Resina suavizador SF-01	Limpieza química	1	Mensual	Acido peracetico al 2%
		Recuperación de nivel	1	Mensual	
	Resina suavizador SF-02	Limpieza química	1	Mensual	Acido peracetico al 2%
		Recuperación de nivel	1	Mensual	
AQUA	Tanque de químico NaOH	Limpieza química	1	Mensual	Acido peracetico al 2% y Biocitracide 1:20
	Tanque de químico Metabisulfito	Limpieza química	1	Mensual	Acido peracetico al 2% y Biocitracide 1:20
	Housings Membranas	Sanitización química	1	Trimestral	Acido peracetico al 2%
	Membranas OR	Limpieza química para remoción de orgánicos e incrustaciones	1	Trimestral	Acido citrico, acido fosforico, EDTA tetrasodico, bifloruro de amonio, Hidroxido de sodio.
		Sanitización química	1	Trimestral	Acido peracetico al 2%
	EDI	Limpieza química para remoción de orgánicos	1	Semestral	Cloruro de sodio
		Sanitización química	1	Semestral	Minnacare al 1% durante 45 minutos
	Bomba dosificadoras químicos	Limpieza mecánica	1	Mensual	Acido peracetico al 2% y Biocitracide 1:20
		Cambio de mangueras	1	Mensual	
	Tanques y tuberías	Limpieza química	1	Trimestral	Acido peracetico al 2%
Pasivación		1	Anual	EDTA tetrasodico, Gluconato de sodio, Tween 80, acido nitrico y bifloruro de amonio	
Loop	Tanques y tuberías	Pasivación	1	Anual	EDTA tetrasodico, Gluconato de sodio, Tween 80, acido nitrico y bifloruro de amonio

Acciones a seguir durante la implementación de la Limpieza y/o sanitización al sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada.

Registrar en bitácoras vigentes las actividades realizadas de limpieza y sanitización, es responsabilidad del Jefe de Mantenimiento cumplir con el programa de Limpieza el cual fue generado por el mismo departamento tras una evaluación a fin de mantener la calidad del agua dentro de los límites de especificación.

La limpieza se debe efectuar de acuerdo a un programa donde se valora tipo de limpieza, parte del sistema, tipo de sustancias químicas, tiempos de uso, y ello debe ser registrado en el formato “FORM-D. Registro de Limpieza del sistema para la producción de agua purificada”, este formato corresponde al siguiente:

FORM-D. FORMATO DE REGISTRO DE LIMPIEZA DEL SISTEMA PARA LA PRODUCCIÓN DE AGUA PURIFICADA

Nombre del Responsable de Actividad: _____

Fecha: _____

Equipo	Identificación	Marcar con \sqrt el Equipo al cual se dará limpieza
Cisterna	A	
Suavizadores	B	
AQUA-01	C	
LOOP de distribución	D	

HIGIENE Y SEGURIDAD, es una rama que se ocupa de las normas, procedimientos y estrategias, destinados a preservar la integridad física del personal e integridad de los productos, de este modo, la higiene y seguridad laboral está en función de las operaciones para determinada actividad, por lo que su acción se dirige, básicamente, a prevenir accidentes laborales y a garantizar condiciones personales y materiales de trabajo capaces de mantener un nivel óptimo de salud de los trabajadores y fabricar productos de la más alta calidad. Al usar las sustancias químicas para la limpieza y/o sanitización se recomienda ver hoja de seguridad que se encuentra en el Anexo

Manejo de desechos

Depositar los desechos generados a la esclusa de desechos para que sean clasificado de acuerdo a sus propiedades CRETIB (CORROSIVO, REACTIVO, EXPLOSIVO, TOXICO, INFECCIOSO Y BIOLÓGICO).

A: LIMPIEZA DEL EQUIPO CISTERNA
Recomendaciones: Usar lentes de seguridad, bata de algodón, guantes de nitrilo para el manejo de sustancias químicas y zapatos de seguridad.
Sustancia Química a usar:
Concentración indicada:
Hora de _____ a _____
Observaciones:

Nota: al concluir la actividad, registrar la limpieza en la bitácora MAN-001

B: LIMPIEZA DEL EQUIPO SUAVIZADORES
Recomendaciones: Usar lentes de seguridad, bata de algodón, guantes de nitrilo para el manejo de sustancias químicas, cubrebocas y zapatos de seguridad.

Parte	Actividad	Sustancia Química a usar	Hora de _____ a _____	Observaciones
Equipo en general	Regeneración de suavizador SF-01			
	Regeneración de suavizador SF-02			
	Carga de sal			
	Limpieza de tanque de salmuera			
ValvulaFleck SF-01	Desarme y limpieza de válvula			
ValvulaFleck SF-02	Desarme y limpieza de válvula			
Válvula direccional DV01	Desarme y limpieza de válvula			
Suavizador SF-01	limpieza interior			
Suavizador SF-02	limpieza interior			
Resina suavizador SF-01	Limpieza química			
	Recuperación de nivel			
Resina suavizador SF-02	Limpieza química			
	Recuperación de nivel			

Nota: al concluir la actividad, registrar la limpieza en la bitácora MANTENIMIENTO-001

C: LIMPIEZA DEL EQUIPO AQUA-01				
Recomendaciones: Usar lentes de seguridad, bata de algodón, guantes de nitrilo para el manejo de sustancias químicas, cubrebocas y zapatos de seguridad.				
Parte	Actividad	Sustancia Química a usar y concentración	Hora de _____ a _____	Observaciones
Tanque de químico NaOH	Limpieza química			

Tanque de químico Metabisulfito	Limpieza química			
Housings Membranas	Sanitización química			
Membranas OR	Limpieza química para remoción de orgánicos e incrustaciones			
	Sanitización química			
EDI	Limpieza química para remoción de orgánicos			
	Sanitización química			
Bomba dosificadoras químicos	Limpieza mecánica			
	Cambio de mangueras			
Tanques y tuberías	Limpieza química			
	Pasivación			

Nota: al concluir la actividad, registrar la limpieza en la bitácora MANTENIMIENTO-001

D: LIMPIEZA DEL EQUIPO LOOP DE DISTRIBUCIÓN

Recomendaciones: Usar lentes de seguridad, bata de algodón, guantes de nitrilo para el manejo de sustancias químicas, cubrebocas y zapatos de seguridad.

Nota: al concluir la actividad, registrar la limpieza en la bit

Parte	Actividad	Sustancia Química a usar y concentración	Hora de ___ a ___	Observaciones
LOOP de distribución	Pasivación			

Responsabilidades	Nombre y Firma	Puesto
Realizó actividad		
Verificó actividad		
Autorizó actividad		

Bitácora de Registro de Limpieza del Sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1.

MANTENIMIENTO-001 BITÁCORA DE REGISTRO DE LIMPIEZA DEL SISTEMA AQUA-001

Fecha	Actividad	Tiempo de uso	Realizó	Verificó	Observaciones

B. RESULTADOS

El día 13 de Agosto de 2012 el Sistema de generación, almacenamiento y distribución de agua purificada mostró un comportamiento en los parámetros microbiológicos fuera de especificación, ya que los resultados microbiológicos evidenciaban un No cumplimiento de las especificaciones que marca la FEUM para la calidad microbiológica del agua purificada nivel 1. Este No cumplimiento estaba relacionado a la presencia de microorganismos coliformes totales y fecales. Al realizar el análisis y concluir el periodo de incubación correspondiente de APO, APT y APUN, los caldos de Soya Trypticaseína doble concentración y Caldos Lactosados desprendieron gas, signo que los microorganismos habían fermentado la lactosa y por ende indicaba la presencia de microorganismos coliformes totales y fecales. Se procede con las metodologías analíticas para la identificación de microorganismos objetables y con ello realizar pruebas bioquímicas para identificar la estructura, morfología, género y familia del microorganismo fecal.

El programa de Limpieza y sanitización se ejecuto en estricto orden cronológico, esto garantizo disminuir el crecimiento del microorganismo presente en el sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada.

Los análisis microbiológicos se realizaron por el método de filtración por membrana, se tomaron 100 mL de muestra a analizar, y se filtró por medio de una membrana semipermeable que se localiza en el equipo de filtración, posteriormente se aplica una presión de vacío para retener las posibles partículas que pudiera contener la muestra y se agregan 100 mL de agua de enjuague (peptona), se siembra en Agar Cromocult y Trypticaseína de soya. Estas placas se incuban a temperaturas adecuadas, según lo que marca las normatividades vigentes y se hace el recuento total, una vez concluido el periodo de incubación, se reporta y dictamina su cumplimiento o su caso contrario.

En la metodología empleada se seleccionaron los aerobios mesófilos como indicador de la carga microbiológica en las muestras a analizar. La sospecha y observación el crecimiento de una colonia con características particulares de algún microorganismo que no debe estar presente en el agua, procede inmediatamente a la identificación del mismo, sembrándolo en un medio de cultivo enriquecido y selectivo para su óptimo crecimiento, lo que permite determinar a qué grupo pertenece, y es mediante pruebas bioquímicas la forma en la cual se obtiene mayor información del microorganismo presente.

La mayor información posible del microorganismo objetable ayuda a tomar las mejores decisiones en cuanto a las acciones que se llevarán a cabo para eliminar la proliferación de microorganismos y evitar que se forme un biofilm en las superficies de los equipos y el sistema.

A continuación se muestran los resultados de las evaluaciones obtenidas del muestreo de agua en sus diferentes calidades, en el cual se implementa el plan de limpieza y sanitización del equipo o sistema de producción, almacenamiento o distribución de agua purificada.

Resultados del tratamiento de agua potable.

Los límites microbianos tienen el objetivo de evaluar la calidad microbiológica de productos farmacéuticos (materias primas, productos intermedios y terminados), mediante el recuento de organismos mesofílicos aerobios, hongos filamentosos y levaduras; así como la investigación de microorganismos específicos, por tanto el agua potable tal como lo marca la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos está prescrita como uso de materia prima de partida para la producción de agua purificada y debe ser evaluada y dictaminada tal y como lo indican las normatividades vigentes.

¿Qué sucedió anteriormente?

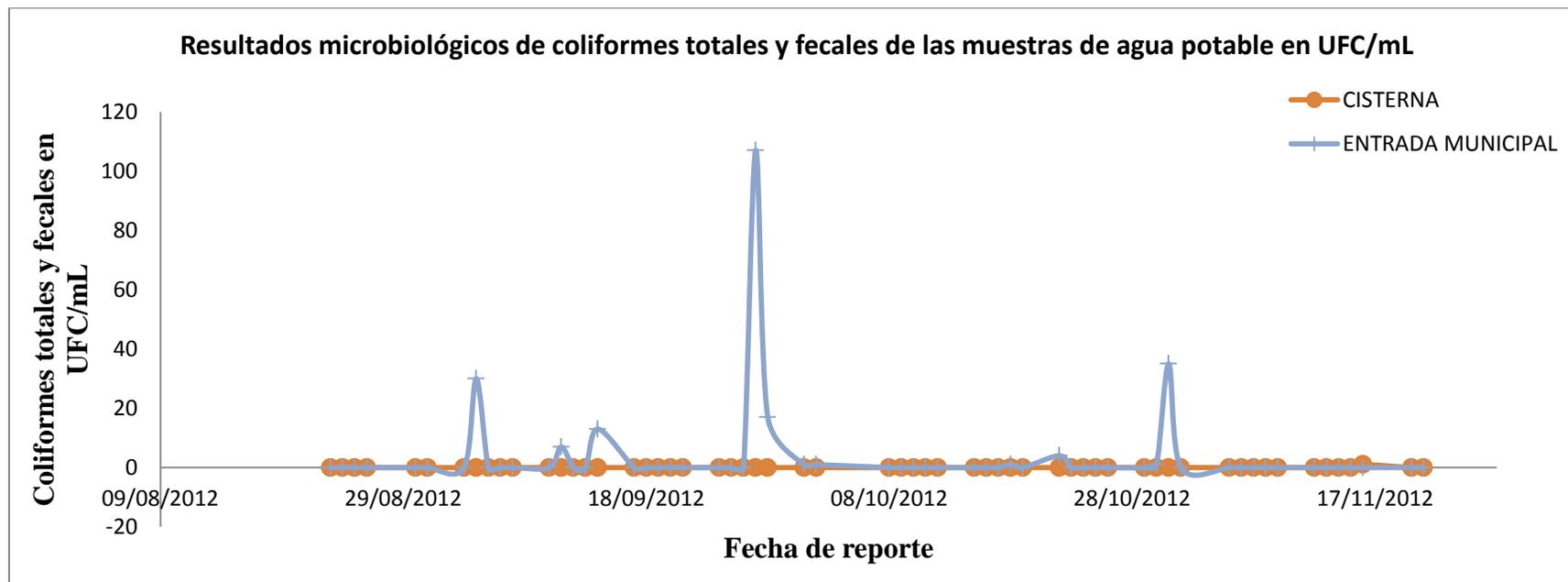
Durante la validación del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada no fue evaluada la calidad microbiológica del agua potable de la entrada municipal para evaluar en qué condiciones era suministrada a la planta de fabricación; misma que está controlada por el Municipio de Toluca. Al ingresar el agua potable a las instalaciones, se debe tener en cuenta que el control microbiano se realiza manteniendo los niveles de cloro residual que dicta la NOM-230-SSA1-2002, Salud ambiental. Agua para uso y consumo humano, requisitos sanitarios que se deben cumplir en los sistemas de abastecimiento públicos y privados durante el manejo de agua. Procedimientos sanitarios para el muestreo.

¿Qué acción correctiva se estableció?

La FEUM establece que toda materia prima debe ser evaluada, puesta en cuarentena y una vez dictaminada evidenciar su estatus en calidad de Aprobado o Rechazado, es por eso que se establece como acción correctiva evaluar diariamente la calidad microbiana del agua potable tanto de la entrada municipal y la cisterna como medio de almacenamiento.

El valor más alto registrado durante la evaluación del agua potable a la entrada municipal fue el día 08 de noviembre con 107 UFC/mL de coliformes totales y fecales (Ver gráfica No. 3), la especificación indica que no debe exceder más de 2 UFC/100mL de coliformes totales y Ausencia de coliformes fecales. Afortunadamente el agua potable en la cisterna jamás excedió las especificaciones antes mencionadas, esto hace pensar que los métodos de sanitización mediante cloro y las limpiezas seguidas cronológicamente de la cisterna son efectivas, ya que al llegar agua potable contaminada por entidades microbiológicas, inmediatamente al ejecutar las medidas mínimas necesarias se logra inhibir la proliferación de microorganismos, por tanto la materia prima queda Aprobada para el pretratamiento de agua potable.

Gráfica No.3 Reporte microbiológico de coliformes totales y fecales de las muestras de Agua Potable (APTO) en UFC/mL del 01 de Octubre al 28 de Diciembre de 2012.



	REPORTE MICROBIOLÓGICO DE AGUA POTABLE COMO MATERIA PRIMA 01 DE OCTUBRE AL 28 DE DICIEMBRE DE 2012			
	ENTRADA MUNICIPAL		CISTERNA	
	RESULTADO DE COLIFORMES TOTALES Y FECALES			
V. Máx	08-Nov-12	107	08-Nov-12	0
V. Med	10-Dic-12	35	10-Dic-12	0
V. Min	11-Dic-12	0	11-Dic-12	0

Tabla No. 12. Reporte microbiológico de agua potable como materia prima del mes 01 de Octubre al 28 de Diciembre de 2012.

Resultados del sistema de pretratamiento de agua potable.

Para el pretratamiento de agua potable para obtener agua purificada nivel 1 como ya se vio en capítulos anteriores, se requiere de prefiltración, desionización, ósmosis inversa, y electrodeionización.

La contaminación comenzó a presentarse a partir del día 13 de Agosto de 2012 con el mayor impacto en la válvula de muestreo excediendo las especificaciones, pues dicha muestra en el análisis microbiológico reportó un total de 5000 UFC/mL coliformes totales y fecales (17-Ag0-12), 6000 UFC/mL coliformes totales y fecales en la válvula de muestreo SV-01. El 01 de Octubre de 2012, se establece como medida correctiva un plan de muestreo exhaustivo comparado con el establecido por el departamento de validaciones (Referirse a la Tabla No. 6); La válvula SV-01 presentó una carga elevada de coliformes totales y fecales de 3400 UFC/mL considerando este punto como el segundo paso de pretratamiento, se analizó el filtro localizado antes de los suavizadores, estos presentaban saturación de partículas extrañas por tanto fueron remplazados, se realizaron las correspondientes pruebas para determinar su eficacia y eficiencia se registró la actividad en bitácoras, formatos y al mismo tiempo se modificaron los procedimientos normalizados de operación para dichas actividades.

Las válvulas fleck situadas en los suavizadores fueron desarmadas, limpiadas y sanitizadas de acuerdo a la Tabla No. 10, se sustituyó las resinas de intercambio iónico por unas nuevas, se verificó la calibración de los manómetros que miden por medio de diferencial de presión, la saturación de contaminantes en los suavizadores. Otro punto crítico es el filtro de 5 micras el cual fue desarmado para realizar la limpieza correspondiente, se verificó la saturación del filtro mediante el diferencial de presión en los manómetros PI-03 y PI-04, el cual por especificación de los tecnólogos indica que no debe exceder el 10% entre lecturas. Los resultados arrojaron por encima del 11% de saturación.

EL plan de limpieza y sanitización fue muy intensivo y este llevó aproximadamente 2 meses para concluir el primer ciclo de limpieza completo, de acuerdo a la filosofía de operación del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada; El agua ya filtrada, suavizada y libre de cloro entra al tanque de balance, el cual representa otro punto crítico debido a que este cuenta con una cápsula de venteo de 0.2 micras el cual al no ser sanitizados, tratados y esterilizados pueden ser fuente potencial de contaminación microbiológica ya que estos están expuestos al ambiente, su función es mantener al tanque a presión ambiental. Este tanque no fue desarmado, ya que su diseño permite ser limpiado y sanitizado de manera automática mediante un spray-ball.

El intercambiador de calor fue descartado como potencial fuente de contaminación y lo siguiente justifica lo mencionado: sirve para calentar y mantener el agua a la temperatura de sanitización, así que esta en constante sanitización. Además, el equipo tiene un manómetro

(PI-05) y un sensor de presión y los técnicos revisaron las calibraciones y sus verificaciones de calibración.

De acuerdo a la gráfica No 5, muestra altos valores de colonias coliformes totales y fecales en UFC/mL, p.ej., la válvula SV-01 con puntos máximos de 5000 UFC/mL (02-Oct-12), 6000 UFC/mL (09-Oct-12), 3400 UFC/mL (23-Oct-12), 1400 UFC/mL (05-Nov-12) y 2800 UFC/mL (08-Nov-12); En este período se realizó las limpiezas y sanitizaciones tales como lo muestran las Tablas del Anexo 5, las cuales incluyeron regeneración de resinas mediante salmuera, limpieza del tanque de salmuera, desarme y limpieza de las válvulas fleck, limpieza interior de los suavizadores, limpieza química de los suavizadores, limpieza química de los tanques de metabisulfito de sodio e hidróxido de sodio; además de sanitización química de Housing membranas, membranas de ósmosis inversa y el electrodeionizador.

Al concluir dos ciclos de limpieza completos del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada, inmediatamente se redujo al 100% la carga microbiana detectada, sin duda la pasivación, sanitización y limpieza de tuberías fue el punto que culminó el fin de la presencia de los microorganismos objetables.

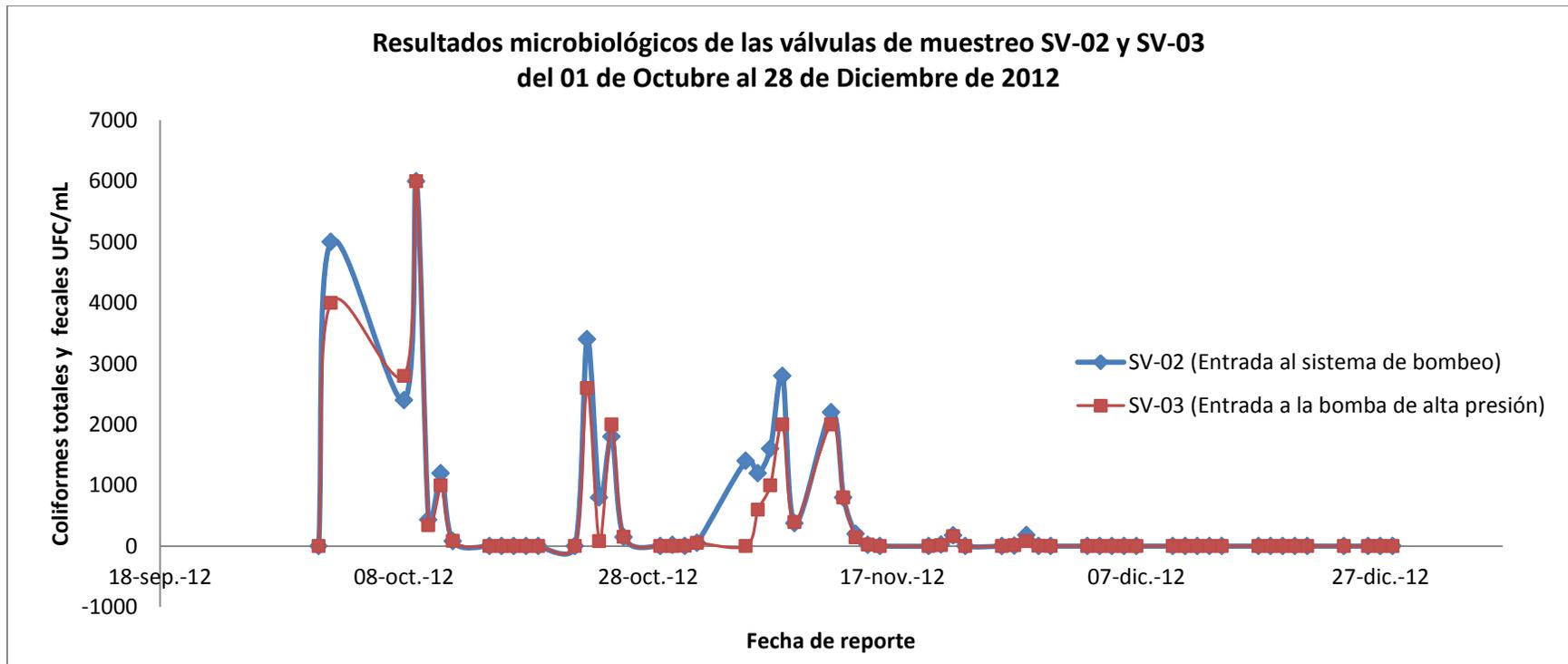
Pero realmente que ¿Dónde estuvo presente la contaminación durante casi 04 Meses?

Al realizar el departamento de Mantenimiento las limpiezas exhaustivas teniendo que desarmar válvulas, accesorios, equipos y un sin número de piezas claves para encontrar una señal que demostrará y evidenciará donde estaba alojado el microorganismos, sin duda fue una labor de mucho tiempo, costos y esfuerzos. De acuerdo a los registros de limpiezas químicas de las resinas de los suavizadores, estos llevaban aproximadamente año y medio que no se daba ningún tipo de tratamiento químico, la única referencia de mantenimiento fue la regeneración de los suavizadores y por ende las posibles partículas que pudieran pasar por el filtro de 25 micras se alojarían en la superficie de dichas resinas; las posibilidades de que haya formado un biofilm son muy altas ya que los microorganismos se hacían más resistentes a los tratamientos y al pasar el agua potable a los siguientes equipos, está llevaría arrastrando la contaminación fecal al resto de los accesorios por donde pasará el agua. Otro punto importante de contaminación fue los empaques entre la unión de las válvulas y las tuberías, en estos se encontraba depositada partículas extrañas y al tomar una muestra por hisopeo de superficies los análisis revelaron contaminación de coliformes totales y fecales, inmediatamente se cambiaron todos los empaques involucrados en los equipos.

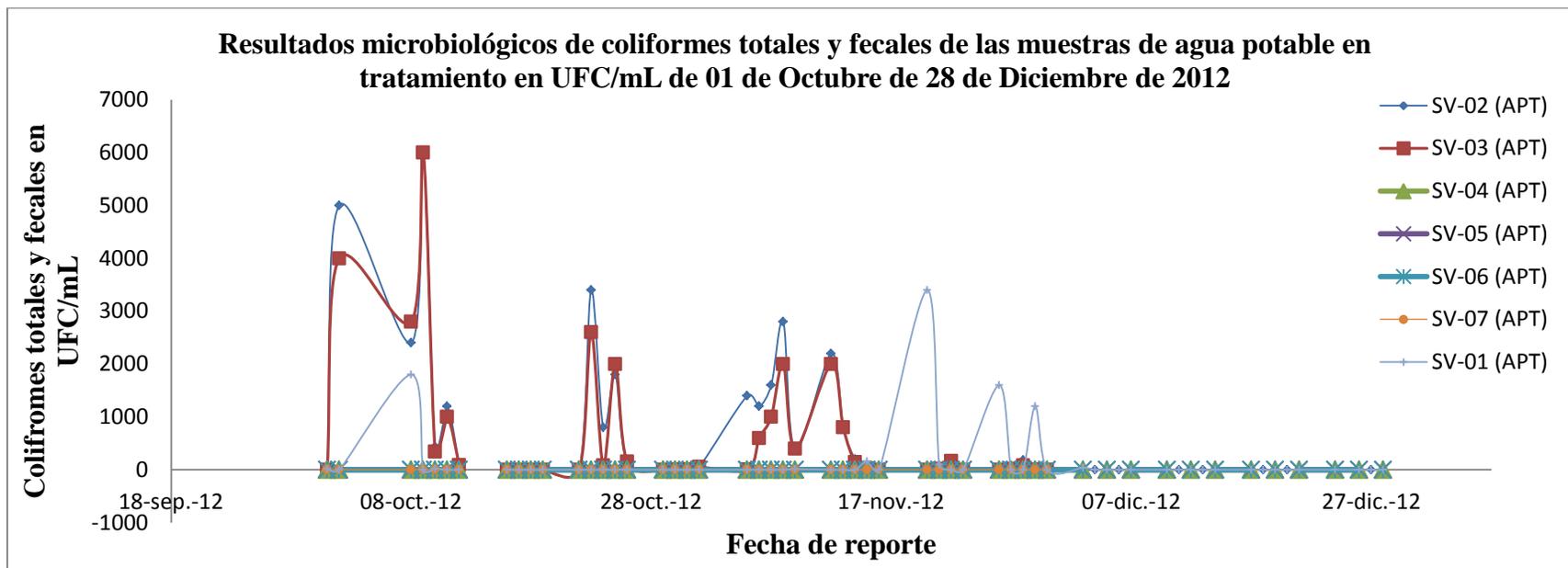
Se logró disminuir la contaminación de coliformes totales y fecales hasta principios de Diciembre de 2012 y el único punto que aún registraba presencia era la válvula de muestreo SV-01 (Salida de los suavizadores).

El programa de muestreo exhaustivo (Referirse a la tabla No. 11) fue la mejor alternativa presentada por el departamento de Fabricación, Aseguramiento de Calidad y Mantenimiento y cabe aclarar que una vez controlada la contaminación microbiológica; se decidió esperar un periodo de 20 días para liberar el sistema de producción, almacenamiento y distribución basado en tendencia de datos.

Gráfica No.4 Reporte microbiológico de coliformes totales y fecales de las muestras de Agua Potable en Tratamiento (APT) en UFC/mL del 01 de Octubre al 28 de Diciembre de 2012 de las válvulas SV-02 y SV-03



Gráfica No.5 Reporte microbiológico de coliformes totales y fecales de las muestras de Agua Potable en Tratamiento (APT) en UFC/mL del 01 de Octubre al 28 de Diciembre de 2012.



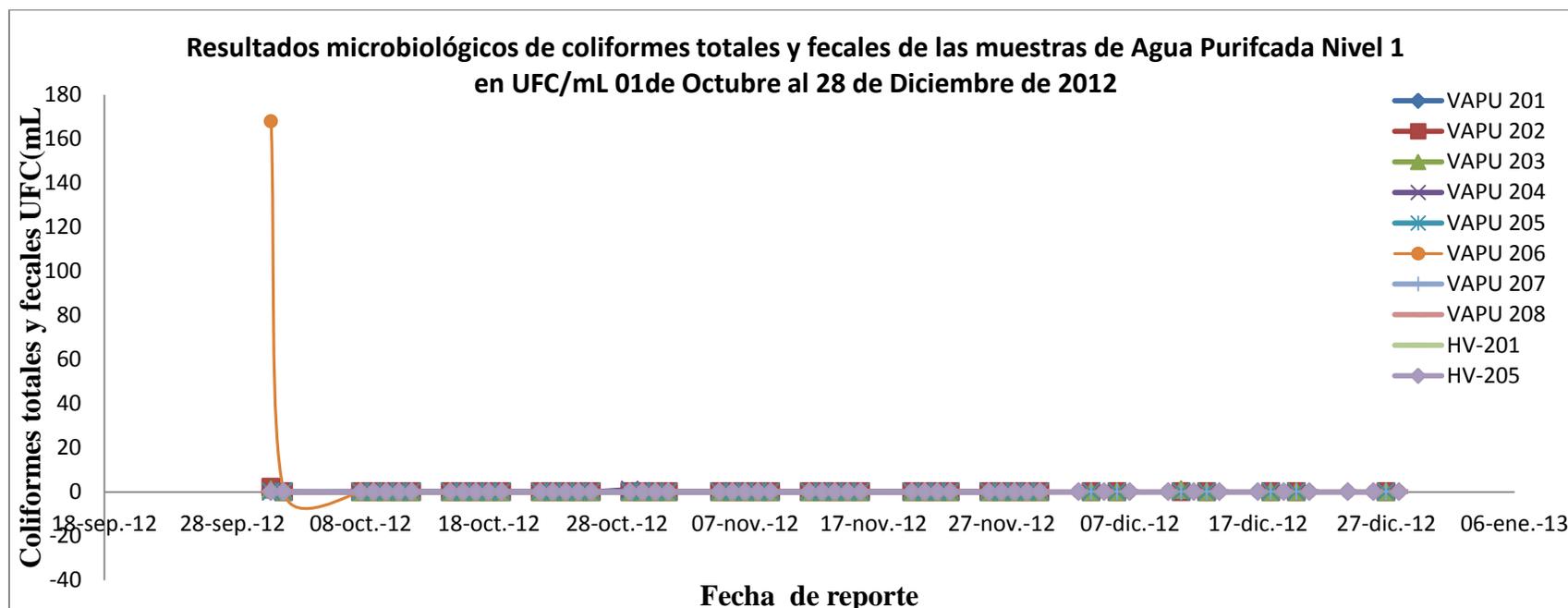
REPORTE DE VÁLVULAS DE MUESTREO DE AGUA POTABLE EN TRATAMIENTO 01 DE OCTUBRE AL 28 DE DICIEMBRE DE 2012													
	FECHA	SV-01	FECHA	SV-02	FECHA	SV-03	FECHA	SV-04	FECHA	SV-05	FECHA	SV-06	FECHA
RESULTADO DE COLIFORMES TOTALES Y FECALES EN UFC/mL.													
V. Máx	20-Nov-12	3400	09-Oct-12	6000	09-Oct-12	6000	En este período no se registra contaminación microbiológica						
V. Med	26-Nov-12	1600	23-Oct-12	3400	23-Oct-12	2600							
V. Mín	03-Dic-12	37	29-Nov-12	2	29-Nov-12	6							

Tabla No. 13. Reporte microbiológico del agua potable en tratamiento del mes 01 de Octubre al 28 de Diciembre de 2012

Resultados del sistema de distribución de agua purificada nivel 1.

Para la calidad microbiológica de agua purificada nivel (Ver Gráfica No.7), se registró un máximo de 168 UFC/mL (01-Oct-12) en el punto de uso VAPU 206, 2 UFC/mL VAPU 202, 1 UFC/mL VAPU 203 y 1 UFC/mL VAPU 201, pero al realizar las sanitizaciones en el Loop de distribución inmediatamente se eliminó la contaminación microbiana. Cabe mencionar que el problema real estuvo presente en el sistema de pretratamiento y muy difícilmente pasaría al Loop dicha contaminación; La electrodeionización como etapa final de pretratamiento garantiza que el agua es producida de acuerdo a las especificaciones que marca la monografía para agua purificada nivel 1, además este equipo se contempla en las limpiezas químicas y sanitizaciones. El filtro de 0.22 micras es un candado para evitar pasar agua contaminada, además la luz UV a 280 nm registra actividades antimicrobianas.

Gráfica No.7 Reporte microbiológico de coliformes totales y fecales de las muestras de Agua Potable en Tratamiento (APUN) en UFC/mL del 01 de Octubre al 28 de Diciembre de 2012.



FECHA DE REPORTE	REPORTE DE PUNTOS DE USO DE AGUA PURIFICADA NIVEL 1 DE 01 DE OCTUBRE AL 28 DE DICIEMBRE DE 2012											
	VAPU 201	VAPU 202	VAPU 203	VAPU 204	VAPU 205	VAPU 206	VAPU 207	VAPU 208	HV-201	HV-205	SV-201	SV-202
	RESULTADO DE COLIFORMES TOTALES Y FECALES EN UFC/mL.											
01-Oct-12	1	2	1	0	0	168	0	0	0	0	0	1
29-Oct-12	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
11-Dic-12	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Tabla No. 14. Reporte microbiológico de agua purificada del mes de 01 de Octubre al 28 de Diciembre de 2012

Registro de Actividades en el Formato FORM-A DESVIACIONES.

FORM-A DESVIACIONES			
Fecha de detección de la desviación:			
Impacto de la desviación			
Sistema <input checked="" type="checkbox"/>	Proceso <input type="checkbox"/>	Producto <input type="checkbox"/>	Equipo <input type="checkbox"/>
Resultado analítico <input type="checkbox"/>	Documento <input type="checkbox"/>		
Descripción de la desviación			
<p>El sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada no cumple con las especificaciones requeridas para el uso de agua purificada nivel 1, establecidas en la FEUM y verificadas mediante la validación del mismo sistema.</p> <p>El no cumplimiento impacta en la calidad microbiológica del agua purificada, agua potable y agua potable en tratamiento revelado por análisis correspondientes del agua en sus diferentes calidades.</p>			

Elaboró: Químico A	Revisó: Químico B
Nombre: Químico de procesos	Nombre: Responsable Unidad de Calidad
Fecha: 13/08/2012	Fecha: 15/08/2012
Departamento: Unidad de Calidad	Jefe del departamento: Ingeniero A.

MANEJO DE LAS DESVIACIONES
Investigación de la desviación
<p>Se comenzó a investigar cual fue la causa de la posible contaminación microbiológica, así mismo el departamento de Microbiología comenzó a analizar muestras tomadas de diferentes puntos de muestreo, las cuales cubren todo el sistema de producción, almacenamiento y distribución del agua purificada nivel 1.</p> <p>Revisión de los equipos, accesorios, agentes químicos, instrumentos calibrados y verificados, etc, involucrados en la producción de agua purificada.</p> <p>Se comenzó hacer la investigación del microorganismo presente en el sistema de purificación de agua, mismo que serviría como referencia para tomar acciones correctivas a fin de restablecer las condiciones de especificación que establece la FEUM para el uso de Agua purifica nivel 1, por tanto el uso del agua purificada fue restringido en su totalidad hasta restablecer las condiciones de uso.</p> <p>Se presume que probablemente los filtros de 5 micras y 0.22 micras se encontraban saturadas y no se verifico la saturación de partículas extrañas, así mismo se piensa que las limpiezas no fueron realizadas en tiempo y forma del sistema en general.</p>
CAUSA DE LA DESVIACIÓN
Al no verificar los equipos y accesorios involucrados en el sistema de producción,

almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1, se proliferó la presencia de microorganismos coliformes, los cuales formaron biofilm en los puntos de difícil acceso, ello impactó en la calidad del agua, ya que se comenzaron a proliferar en los equipos de pretratamiento, tuberías, accesorios etc.

El microorganismo coliforme presente, había formado una estructura poderosa capaz de resistir a las sanitizaciones mediante vapor y forzosamente se acudió a los sanitizantes físicos de espectro biocida amplio, capaz de penetrar la estructura formada por los mismos microorganismos.

ORIGEN DE LA DESVIACIÓN			
Interna	<input checked="" type="checkbox"/>	Externa	<input type="checkbox"/>
CLAFICACIÓN DE LA DESVIACIÓN			
Crítico	<input checked="" type="checkbox"/>	Mayor	<input type="checkbox"/>
		Menor	<input type="checkbox"/>

Coordinador del cierre de la desviación: Químico C
Firma del responsable del área:

ACCIONES A SEGUIR		
Acciones	Responsable	Fecha
Implementar un plan de limpieza y/o sanitización más robusto.	Ingeniero B	02/110/2012
Verificar en intervalos más cortos, las calibraciones de los instrumentos asociados al monitoreo de la calidad de agua en el sistema de producción de agua purificada.	Ingeniero B	02/110/2012
Implementar sanitizantes químicos, que mediante pruebas de laboratorio, demuestren su efectividad y no repercuta en la calidad del agua producto.	Químico D e Ingeniero B	02/110/2012
Capacitar al personal involucrado en actividades operativas del sistema de producción de agua purificada tales como; muestreo, parámetros de operación, limpiezas,	Ingeniero B	02/110/2012

sanitizaciones, pasivación, elaboración de PNO's destinados al mantenimiento, operación del sistema de agua purificada.		
---	--	--

CONCLUSIONES

Las actividades de operación, calibración, verificación, limpieza, sanitización, muestreo y análisis de muestras del sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1 debe ser realizada estrictamente por personal calificado

La sanitización regular es esencial para evitar la formación de biopelícula.

Los agentes químicos utilizados para la limpieza y/o sanitización de los equipos, accesorios y otras partes del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada, al momento de ingresar a las instalaciones de la organización, estos deberán ser puestos en cuarentena para ser evaluados y realizar los análisis correspondientes para demostrar su efectividad y que no representen ningún riesgo para los equipos y el producto, una vez concluido el análisis debe ser emitido como Aprobado o Rechazado según sea el caso, por el departamento de Aseguramiento de Calidad.

ACCIONES PREVENTIVAS

Se implementa el plan de limpieza y sanitización del equipo o sistema de producción de agua purificada más robusto, además debe seguirse en estricto orden cronológico.

Verificar accesorios, filtros, válvulas de muestreo y puntos de uso.

Verificación de los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos diariamente.

Firma del responsable del área: Químico E. Firma del coordinador de cierre: Jefe A

SEGUIMIENTO Y CIERRE

Se ha demostrado la efectividad del plan de limpieza y sanitización del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada.

El control de los parámetros microbiológicos nos indica un control total del sistema, además que se garantiza que el agua purificada cumple con los requisitos establecidos en la monografía de agua purificada nivel 1 marcados en la FEUM y normas internacionales.

Se libera el anillo de distribución de agua purificada nivel 1, equipos y en general el sistema de producción de agua purificada.

Firma del director de área: Responsable Sanitario.

Fecha del cierre: 16/01/2013

C. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

La evidencia del microorganismo presente en el sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada era un caso confirmado por los resultados que revelaban los análisis microbiológicos; agua purificada nivel 1, agua potable en tratamiento y calidad de agua potable.

El mes de Octubre y Noviembre, la válvula de muestreo SV-02 y SV-03 mostró fuera de especificación en los parámetros microbiológicos, teniendo como resultado una expresión incontable de los microorganismos patógenos, lo cual indicaba que el intercambiador de calor, tanque de sosa cáustica (NaOH) y las propias válvula de muestreo SV-02 y SV-03 presentaban alguna contaminación, ya que conforme pasaba el tiempo, la proliferación del microorganismos presente se hacía notoria.

Al realizar la limpieza y sanitización las Housing membranas, Membranas de ósmosis inversa, EDI, Tanque de metabisulfito y tanque de hidróxido de sodio, los cuales conforman el Sistema AQUA-01 se pudo inhibir la proliferación del microorganismo presente. El mes de octubre y noviembre el comportamiento de este parámetro microbiológico mostro mediante la evaluación de muestras de agua potable en tratamiento después de ejecutar el plan de acción, una reducción significativa de la carga microbiana en los equipos del pretratamiento, sin embargo aún seguía presente la entidad microbiológica ya que en la salida de los suavizadores, y particularmente en las membranas de ósmosis inversa revelaban aún carga microbiana.

Al observar los resultados obtenidos de los análisis microbiológicos hace pensar que probablemente nos presentábamos con un tipo de biofilm en algún equipo, tubería, válvula o accesorio del sistema de producción, almacenamiento y generación de agua purificada, y esto se argumenta con los siguientes criterios:

1. En el mes de octubre y noviembre en orden cronológico, teníamos resultados poco estables para definir cual era la tendencia de la presencia del microorganismo presente y así definir la efectividad del plan de limpieza y sanitización, ya que en periodos lográbamos reducir la carga microbiana, pero a tiempo posterior se elevaba la carga.
2. La carga microbiana solo se focalizó en los equipos de tratamiento de agua potable, donde se presume que el agua aún no cuenta con la calidad de agua purificada nivel 1 y alguna etapa anterior a la mencionada, pudiera no cumplir con su funcionalidad.
3. Los puntos de acceso de los accesorios ligados a los equipos de tratamiento eran difíciles de alcanzar con una limpieza ordinaria, por cual no contábamos con la certeza de que podíamos atacar al microorganismo presente y ello nos obligó a pensar en un posible biofilm.

Al aplicar la sanitización química de las Housing membranas mediante ácido peracético al 2%, de las membranas de ósmosis inversa mediante ácido peracético al 2%, sanitización química del EDI mediante Minnacare al 1% y en conjunto con la periodicidad de limpiezas pudimos reducir la carga del microorganismos presente, como referencia la literatura y expertos mencionan que el ácido peracético tiene una elevada eficacia contra biofilms, además evita fenómenos de resistencia de microorganismos incluyendo bacterias, levaduras, hongos, esporas entre otros.

La pasivación se aplicó una vez concluido la limpieza y sanitización de los equipos del sistema AQUA-01, esta garantizaría eliminar las posibles rugosidades que presentará la tubería en la cual el biofil estuviera presente. Los resultados fueron notorios ya que se eliminó la presencia de entidades microbiológicas en el sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada.

Las partes más susceptibles a contaminación sin duda son los filtros, membranas de ósmosis inversa, tuberías y accesorios, ya que su principal función de los filtros es retener partículas que trae el agua potable y que representan un gran daño para los equipos posteriores, si consideramos que bacterias queden atrapadas en filtros, membranas de ósmosis inversa y aún en tuberías, estas tienen la posibilidad de proliferarse un con el arrastre del flujo de agua, pueden localizarse en puntos de difícil acceso y en los cuales logran formar el biofilm.

El mes de Octubre y Noviembre de 2012 estuvo latente la presencia del microorganismo coliforme, mediante la ejecución del plan de acción se logró reducir la contaminación en el mes de Diciembre de 2012 y a principios del mes de Enero 2013 ya se había eliminado al 100% la presencia de las entidades microbiológicas detectadas.

D. CONCLUSIONES.

Las actividades de operación, calibración, verificación, limpieza, sanitización, muestreo y análisis de muestras del sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1 debe ser realizada estrictamente por personal calificado, que mediante evidencia documentada demuestre que es apto para llevar a cabo las actividades establecidas en los PNO's de la organización y a su vez, estos cumplan con las BPF.

Debe seguirse en estricto orden cronológico los lineamientos establecidos en los PNO's para cada una de las actividades involucradas en el sistema de producción, distribución y almacenamiento de agua purificada nivel 1, ya que el incumplimiento de lo anterior causa de una desviación o No conformidad a lo establecido por los lineamientos de calidad.

La sanitización regular es esencial para evitar la formación de biopelícula.

Al deteriorarse un accesorio que forma parte de los Equipos involucrados para la producción de agua purificada nivel 1, estos deberán ser evaluados considerando las especificaciones que indica las Normas aplicables y cuyo estatus sea vigente, y serán autorizados para su uso una vez que sean dictaminados como Aprobados.

Los agentes químicos utilizados para la limpieza y/o sanitización de los equipos, accesorios y otras partes del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada, al momento de ingresar a las instalaciones de la organización, estos deberán ser puestos en cuarentena para ser evaluados y realizar los análisis correspondientes para demostrar su efectividad y que no representen ningún riesgo para los equipos y el producto, una vez concluido el análisis debe ser emitido como Aprobado o Rechazado según sea el caso, por el departamento de Aseguramiento de Calidad.

Toda desviación o No conformidad debe ser detectada por el departamento afectado, investigado y una vez concluida la investigación demostrar mediante evidencia documentada, cuál fue la causa de la desviación poniendo por escrito las acciones correctivas y preventivas que en futuros eventos evite la incidencia que origino el problema, la desviación o No conformidad queda concluida una vez cerrado el expediente.

El filtro cartucho de 0.22 μ S y el filtro de venteo (TK-01) deben ser cambiados regularmente; normalmente al menos cada seis meses (recomendación de los técnicos experto en el tema), para reducir al mínimo la acumulación de la contaminación bacteriana.

Nota: Se deben correr al menos de 5-10 minutos de agua purificada para drenar después de un periodo de inactividad, por ejemplo, antes de alimentar agua purificada al tanque de almacenamiento o durante el fin de semana.

Para prolongar la vida de una membrana de ósmosis inversa, esta deberá ser limpiada y enjuagada regularmente. El enjuague remueve partículas o precipitados sólidos de la superficie de la membrana.

BIBLIOGRAFÍA

ACF SDI. “Purificando el Agua del Mundo”. ACF Sistemas de desmineralización integral. www.grupoacf.com.mx/guiapurific

Bouchet, J. I. Pastore, L. G. Di Meglio, L. Robuschi y V. .Ballarin. Segmentación y Reconstrucción 3D de Biofilms Microbianos.

APHA. 1998 Standard methods for the examination of water and wastewater. 20th Edition. APHA – Washington DC.

Baldry, M. G. and French, M. S.1989. “Disinfection of sewage effluent with peracetic acid”. *Water Sci. Technol.* 21(3), 203-206

Baldry, M. G., French M. S., Slater, D. 1991. “The activity of peracetic acid on sewage indicator bacteria and viruses”, *Water Sci.Technol*, 24(2), 353-357

Grupo ACF. Filosofía de Operación del sistema de producción de agua purificada, año 2011, Tultitlán, Edo. De México.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Décima edición. Volumen 1. Año 2011. México.

NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

NORMA Oficial Mexicana NOM-065-SSA1-1993, que establece las especificaciones sanitarias de los medios de cultivo y generalidades.

NORMA Oficial Mexicana NOM-092-SSA1-1994 Bienes y servicios. Método para la cuenta de bacterias aerobias en placa.

NORMA Oficial Mexicana NOM-110-SSA1-1994. Preparación y Dilución de Muestras de Alimentos para su Análisis Microbiológico.

NORMA Oficial Mexicana NOM-113-SSA1-1994. Método para la Cuenta de Microorganismos Coliformes Totales en Placa

NORMA Oficial Mexicana NOM-112-SSA1-1994, Bienes y servicios. Determinación de bacterias coliformes. Técnica del número más probable.

NORMA Oficial Mexicana NOM-210-SSA1-2013, Productos y servicios. Métodos de prueba microbiológicos. Determinación de microorganismos indicadores.

NORMA Oficial Mexicana NOM-230-SSA1-2002, Salud ambiental. Agua para uso y consumo humano, requisitos sanitarios que se deben cumplir en los sistemas de abastecimiento públicos y privados durante el manejo de agua. Procedimientos sanitarios para el muestreo.

Desinfección de agua con ácido peracético: una alternativa económica y ecológica. Flores, Marina; Nieres, Pablo; Cassano, Alberto E.; Labas, Marisol D. Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química (INTEC) (UNL-CONICET).

International Standard ISO 7899-2 Waterquality.Detection and enumeration of intestinal enterococci. Part 2: Membrane filtration method. (04-2000).

International Standard ISO 6888.Microbiology – General guidance for enumeration of *Staphylococcus aureus* – colony count technique, 1th edition (05-1983).

International Standard ISO 6579 Microbiology of food and animal feeding stuffs – horizontal method for the detection of *Salmonella* spp. 4th edition (2002).

ANEXOS

ANEXO 1 Filtración por membrana

Procedimiento Analítico: Conectar el equipo de filtración a la bomba de vacío. Utilizando pinzas estériles, colocar la membrana con la cuadrícula hacia arriba sobre el portafiltro. Colocar cuidadosamente el embudo sobre el receptáculo y asegurarlo en su lugar. Abrir la llave de paso y filtrar a través de la membrana, 100mL de muestra aplicando suficiente vacío, (aproximadamente 70 kPa). Cerrar la llave de paso tan pronto como la muestra haya sido filtrada. Es aconsejable enjuagar el embudo mediante la filtración de una a tres porciones de 10 a 30mL de solución peptona estéril, mientras la membrana permanezca en su lugar. Inmediatamente después cerrar la llave de paso. Retirar el embudo para dejar expuesta la membrana de filtración. Colocar la membrana con pinzas estériles en el agar correspondiente. Evitar la formación de burbujas entre la membrana y la superficie del agar. Incubar las placas invertidas de acuerdo a la temperatura de especificación. [Norma Oficial Mexicana NOM-210-SSA1-2006, Productos y servicios. Métodos de prueba microbiológicos. Determinación de microorganismos indicadores. Determinación de microorganismos patógenos y toxinas microbianas.]

ANEXO 2 Medios de Cultivo.

Soluciones y medios de cultivo recomendados. Las soluciones y los medios de cultivo que se indican son satisfactorios para las pruebas del agua purificada nivel 1, se puede utilizar otros medios de cultivo si se demuestra que presentan características similares de promoción o inhibición del crecimiento de los microorganismos de referencia indicados para cada una de las pruebas.

Los medios de cultivo pueden prepararse a partir de medios comerciales deshidratados, o con los ingredientes que se especifican a continuación.

- **Caldo de Soya tripticaseína**

Digerido pancreático de caseína17.0 g.

Digerido papaínico de soya.....3.0 g.

Cloruro de sodio.....5.0 g.

Fosfato dibásico de potasio.....2.5 g.

Glucosa monohidratada.....2.5 g.

Agua purificada100 mL.

Ajustar el pH de modo que después de la esterilización sea 7.3 ± 0.2 a 25°C. Esterilizar en autoclave usando ciclos validados.

- **Agar soya tripticaseína**

Digerido pancreático de caseína15.0 g.

Digerido papaínico de soya.....3.0 g.

Cloruro de sodio.....5.0 g.
Agar.....15.0 g.
Agua purificada.....1000 mL.

Ajustar el pH de modo que después de la esterilización sea 7.3 ± 0.2 a 25°C . Esterilizar en autoclave usando ciclos validados.

- **Agar Sabouraud Dextrosa.**

Dextrosa.....40.0 g.
Mezcla del digerido péptico del tejido
Animal y digerido pancreático de caseína (1:1)..10.0 g.
Agar.....15.0 g.
Agua purificada.....1000 mL.

Ajustar el pH de modo que después de la esterilización sea 5.6 ± 0.2 a 25°C . Esterilizar en autoclave usando ciclos validados.

- **Agar MacConkey**

Digerido pancreático de gelatina.....17.0 g.
Peptonas (de carne y de caseína).....3.0 g.
Lactosa monohidratada.....10.0 g.
Cloruro de sodio.....5.0 g.
Sales biliares.....1.5 g.
Agar.....13.5 g.
Rojo neutro.....30.0 mg.
Cristal violeta.....1 mg.
Agua purificada.....1000 mL.

Ajustar el pH de modo que después de la esterilización sea 7.1 ± 0.2 a 25°C . Calentar a ebullición durante 1 min con agitación constante, esterilizar en autoclave usando ciclos validados.

- **Agar xilosa lisina desoxicolato**

Xilosa.....3.5 g.
L-Lisina.....5.0 g.
Lactosa monohidratada.....7.5 g.
Sacarosa.....7.5 g.
Cloruro de sodio.....5.0 g.
Extracto de levadura.....3.0 g.
Rojo de fenol.....80 mg.
Agar.....13.5 g.
Desoxicolato de sodio.....2.5 g.
Tiosulfato de sodio.....6.8 g.
Citrato férrico de amonio.....0.8 g.
Agua purificada.....1000 mL.

Ajustar el pH de modo que después de la esterilización sea 7.4 ± 0.2 a 25°C .

Suspender el medio deshidratado en un litro de agua y dejar que se remoje de 10 a 15 minutos. Calentar con todo cuidado y agitando con frecuencia justamente hasta que el medio hierva. No sobrecalear. Transfiera al baño de agua, dejar enfriar a 50°C y verte en cajas de Petri. El medio debe ser transparente y color rojo rubí anaranjado. El calentamiento excesivo o el mantener demasiado tiempo en baño de agua, puede ocasionar que se formen precipitados. En este caso se corre el riesgo de que las colonias sean de menor tamaño y presenten reacciones menos tñidas. Sin embargo el precipitado no perjudica el desarrollo bacteriano y puede eliminarse por filtración con papel filtro.

- **Agar Vogel Johnson**

Digerido pancreático de caseína..... 10.0 g
 Extracto de levadura..... 5.0 g.
 Manitol10.0 g.
 Fosfato dibásico de potasio..... 5.0. g
 Cloruro de litio5.0 g.
 Glicina..... 10.0 g.
 Agar..... 16.0 g.
 Rojo de fenol..... 0.025 g.
 Agua..... 1000 mL.
 pH después de esterilizar 7.2 ± 0.2

Suspender el medio deshidratado en un litro de agua, mezclar, y dejar remojar de 5 a 10 minutos. Calentar agitando frecuentemente y hervir durante un minuto. Distribuir y esterilizar en autoclave a 121°C durante 15 minutos. Enfriar el medio entre 45 y 50°C y adicionar 20 mL de una solución estéril al 1 % de telurio de potasio. Agitar vigorosamente y distribuir unos 20 mL en cajas de Petri.

- **Agar de sal y manitol**

Digerido pancreático de caseína..... 5.0 g.
 Digerido péptico de tejido anima.....1 5.0 g.
 Extracto de carne..... 1.0 g.
 D-manitol..... 10.0 g.
 Cloruro de sódico..... 75.0 g.
 Agar..... 15.0 g.
 Rojo de fenol..... 0.025g.
 Agua purificada..... 1000 mL.
 pH después de esterilizar 7.2 ± 0.2

Suspender el medio deshidratado en un litro de agua y dejar remojar 15 minutos. Mezclar y calentar a ebullición durante un minuto. Distribuir y esterilizar en autoclave a 121°C durante 15 minutos. Distribuir porciones de 20 mL en cajas Petri de 15x100 mm.

- **Agar Cetrimida**

Digerido de pancreático de gelatina..... 20.0 g.
 Cloruro de magnesio..... 1.4 g.

Sulfato de potasio..... 10.0 g.
 Agar13.6 g.
 Cetil bromuro de trimetil amonio (cetrimida).. 0.3 g.
 Glicerol..... 10.0 mL.
 Agua purificada..... 1000 mL.

pH después de esterilizar 7.2 ± 0.2

Disolver en agua los componentes sólidos antes de adicionar el glicerol. Remojar unos 10 minutos. Calentar agitando frecuentemente y hervir un minuto. Distribuir y esterilizar en autoclave a 121°C durante 15 minutos.

- **Agar eosina azul de metileno**

Digerido pancreático de gelatina..... 10.0 g.
 Fosfato dibásico de potasio..... 2.0 g.
 Agar..... 15.0 g.
 Lactosa..... 10.0 g.
 Eosina “Y”..... 0.4 g.
 Azul de metileno (Metilionina)..... 0.065 g.
 Agua purificada..... 1000 mL.

pH después de esterilizar 7.2 ± 0.2

Disolver el digerido pancreático de gelatina, el fosfato dibásico de potasio y el agar en el agua. Esterilizar, dejar enfriar y antes de utilizar, agregar las siguientes soluciones a cada 100 mL de agar líquido: 5 mL de solución 1:5 de lactosa, 2 mL de solución 1:50 de eosina “Y” y 2 mL de solución 1:300 de azul de metileno. Mezclar.

- **Agar verde brillante**

Extracto de levadura3.0 g.
 Mezcla de peptonas..... 10.0 g.
 Cloruro de sodio..... 5.0 g.
 Lactosa..... 10.0 g.
 Sacarosa..... 10.0 g.
 Rojo de fenol..... 0.08 g.
 Agar..... 20.0 g.
 Verde brillante..... 0.125 g.
 Agua purificada..... 1000 mL.

pH final 6.9 ± 0.2

Suspender le medio deshidratado en un litro de agua y dejar remojar unos 15 minutos. Calentar agitando frecuentemente y hervir durante un minuto. Esterilizar en autoclave a 121°C durante 15 minutos, dejar enfriar a $45\text{-}50^{\circ}\text{C}$ y distribuir en cajas de Petri estériles.

- **Agar Pseudomona F**

Peptona de caseína..... 10.0 g.
 Peptona de carne..... 10.0 g.
 Sulfato de magnesio..... 1.5 g.

Hidrogenofosfatodipotásico..... 1.5 g.
Agar-agar..... 12.0 g.
Glicerina10.0 mL.
Agua purificada..... 1000 mL.

pH después de esterilizar 7.2 ± 0.2

Disolver en agua los componentes sólidos, adicionar la glicerina. Distribuir en tubos y esterilizar en autoclave 15 minutos a 121°C . Dejar solidificar los tubos en posición inclinada o bien verter en placas.

- **Agar Pseudomona P**

Peptona de gelatina20.0 g.
Cloruro de magnesio..... 1.4 g.
Sulfato potásico10.0 g.
Agar-agar..... 12.6 g.
Glicerina..... 10.0 mL.
Agua purificada..... 1000 mL.

pH después de esterilizar 7.2 ± 0.2

Disolver en agua los componentes sólidos, adicionar la glicerina. Distribuir en tubos y esterilizar en autoclave 15 minutos a 121°C . Dejar solidificar los tubos en posición inclinada o bien verter en placas.

- **Caldo Cistina Selenito**

Mezclar peptonas5.0 g.
Lactosa..... 4.0 g.
Fosfato de sodio..... 10.0 g.
Selenito ácido de sodio..... 4.0 g.
Cistina..... 0.01 g.
Agua purificada..... 1000 mL.

pH final 7.0 ± 0.2

Suspender 23 g de polvo en un litro de agua desionizada. Mezclar bien y calentar ligeramente hasta que el medio se disuelva. Envasar en tubos de ensaye, preferiblemente con tapas de rosca, volúmenes entre 10 y 15 mL por tubo. Esterilizar a vapor fluente 15 minutos. No autoclave. No sobrecalentar. El medio así preparado y herméticamente tapado, puede conservarse en buenas condiciones, hasta 3 meses en refrigeración.

- **Agar Sulfito y Bismuto**

Mezcla de peptona..... 10.0 g
Extracto de carne..... 5.0 g.
Dextrosa..... 5.0 g.
Fosfato disódico..... 4.0 g.
Sulfato ferroso..... 0.3 g.
Indicador de sulfito de bismuto..... 8.0 g.

Verde brillante0.025 g.
Agar20.0 g.
Agua purificada..... 1000 mL.
pH final 7.5 ± 0.2

Suspender el polvo en un litro de agua, mezclar bien y remojar el medio deshidratado de 10 a 15 minutos para obtener un buen gel. Hervir no más de un minuto agitando continuamente para que se disuelva completamente el agar.

Dejar que le medio se enfríe a 45°C y sin dejar de agitarlo vacíe en cajas de Petri no menos de 20 mL de medio fluido. Las placas deben permanecer parcialmente descubiertas hasta que se seque la superficie del medio y usarlos el mismo día. Evite el sobrecalentamiento.

- **Agar de hierro y triple azúcar.**

Mezcla de peptonas..... 20.0 g.
Cloruro de sodio5.0 g.
Lactosa..... 10.0 g.
Sacarosa..... 10.0 g
Dextrosa..... 1.0 g.
Sulfato de amonio férrico..... 0.2 g.
Rojo de fenol..... 0.025 g.
Agar..... 13.0 g.
Tiosulfato de sodio..... 0.2 g.
Agua purificada..... 1000 mL.
pH final 7.3 ± 0.2

Suspender el medio deshidratado en un litro de agua, remojar de 10 a 15 minutos. Calentar agitando frecuentemente hasta ebullición y completa disolución. Distribuir en tubos de 13x100 mm. Esterilizar a 118°C durante 15 minutos. Los tubos se deben enfriar en posición inclinada de manera que el medio de cultivo en el fondo del tubo alcance una profundidad de 1.5 a 2.0 cm.

- **Agua peptonada amortiguada.**

Digerido enzimático de caseína.....10.0 g.
NaCl.....5.0 g.
 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$9.0 g.
 KH_2PO_41.5 g.
Agua.....1000 mL.

Disolver los ingredientes en el agua, calentar si es necesario. Ajustar el pH, de tal manera que después de la esterilización sea 7.0 ± 0.2 a 25°C . Distribuir el medio en frascos de capacidad necesaria para obtener las porciones de prueba. Esterilizar en autoclave 15 min a 121°C .

- **Caldo Lactosado*.**

Extracto de carne.....	3.0 g.
Peptona de gelatina.....	5.0 g.
Lactosa.....	5.0 g.
Agua purificada.....	1000 mL.

- **Caldo Lactosado doble concentración*.**

Extracto de carne.....	4.5 g.
Peptona de gelatina.....	7.5 g.
Lactosa.....	7.5 g.
Agua purificada.....	1000 mL.

*Para ambas concentraciones realizar lo siguiente:

Disolver los ingredientes en 1 L de agua, calentando si es necesario o el medio completo deshidratado, siguiendo las instrucciones del fabricante. Ajustar el pH final de tal manera que después de la esterilización éste sea de 6.9 ± 0.2 a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Distribuir en volúmenes de 10 mL en tubos con dimensiones de 16 x 160 mm el medio de concentración sencilla y de 20 mL en tubos de 20 x 200 mm el medio de concentración 1.5, cada tubo debe tener campana de fermentación. Esterilizar en autoclave por 15 minutos a $121 \pm 1.0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Enfriar rápidamente para evitar una exposición excesiva al calor. El aspecto del caldo es claro y de color beige. Se puede utilizar una concentración doble del medio de cultivo, en cuyo caso se emplearán 10 mL del caldo preparado, cuando se agreguen 10 mL de la muestra.

ANEXO 3 Muestreo de Agua Potable

NORMA Oficial Mexicana NOM-230-SSA1-2002, Salud ambiental. Agua para uso y consumo humano, requisitos sanitarios que se deben cumplir en los sistemas de abastecimiento públicos y privados durante el manejo de agua. Procedimientos sanitarios para el muestreo.

Para la finalidad de esta Tesina se retomarán puntos importantes que sustentan lo establecido en este trabajo, sin embargo para fines y propósitos ajenos a lo indicado a lo largo del documento, se puede hacer uso y consulta de esta NORMA.

Especificaciones.

5.2 Para sistemas de abastecimiento de agua, ´público y privado:

5.2.7 Las instalaciones destinadas al almacenamiento y aplicación de desinfectantes, sea cloro, compuestos de cloro u otros productos químicos, se debe mantener con el piso seco y ventilación adecuada que permita circulación cruzada del aire. Se debe evitar el almacenamiento de productos ajenos a la potabilización.

5.3. Para cisterna para el transporte y distribución de agua:

5.3.2 La cisterna debe cumplir con los siguientes acabados sanitarios:

5.3.2.2. La cisterna debe contar con registro que permita el acceso de una persona al interior de la misma, para efectuar el mantenimiento; en caso que los rompeolas formen compartimientos separados, cada uno de ellos debe tener registro de acceso.

5.3.2.9. Al terminar la operación de llenado, se debe mantener cerrada la cisterna de un vehículo hasta realizar nuevamente la operación de llenado.

5.3.3. La cisterna debe utilizarse exclusivamente para el transporte de agua para uso y consumo humano, asimismo, debe mantenerse limpia y ostentar en el exterior de la cisterna y en ambos lados, con letras y números grandes, visibles y en color contrastante lo siguiente:

5.3.3.1 La leyenda Agua Potable.

5.3.4. El organismo operador de la cisterna debe exhibir copia de la bitácora del último mantenimiento y desinfección efectuados a la cisterna, así como de los resultados de los últimos análisis físicos, químicos y microbiológicos, a solicitud de la autoridad competente.

6. Control sanitario y medidas preventivas.

6.1 Para efectos de verificación oficial la terminación de cloro residual libre debe efectuarse con un comparador con características mínimas de medición a través de escala colorimétrica, entre los valores obligatorios de 0.2 a 1.5 mg/L, con marcas de comparación en los valores de 0.2, 0.5, 1.5 y 2.0 mg/L, utilizando reactivo DPD (dialquil-1,4-fenilindiamina o N,N-dietil-p-fenilendiamina).

6.2.2 Debe preservarse la calidad microbiológica del agua en cualquier parte del sistema hasta en los puntos más alejados de la red de distribución, mediante la desinfección continua y permanente.

6.2.3 Cuando se presenten interrupciones de suministro, debidas a fallas mecánicas, eléctricas, por mantenimiento o de cualquier otra causa, al restablecimiento del servicio se debe forzar la desinfección.

7. Procedimientos sanitarios para el muestreo.

Este Apartado establece los procedimientos sanitarios para el muestreo de agua para uso y consumo humano en los sistemas de abastecimiento y cisterna para el transporte y distribución, público y privado, incluyendo características microbiológicas, físicas, químicas y radiactivas, así como criterios para manejo, preservación y transporte de muestras.

7.1. Material, reactivos y equipo de muestreo.

7.1.1. Envases para toma de muestra.

7.1.1.1 Para análisis microbiológico- Frasco de vidrio con tapón esmerilado, frascos estériles, desechables o bolsas estériles con cierre hermético de capacidad de 125 o 250 mL.

7.1.5 Hielera con tapa

7.1.6 Bolsas refrigerantes o bolsas con hiele cerradas.

7.2.1. Esterilización de frascos para muestras de agua con cloro residual libre.

Previo a la esterilización agregar 0.1 mL de Tiosulfato de sodio al 3 % por cada 120 mL de capacidad de los mismos.

7.3 Procedimiento para toma de muestra

7.3.1.1.3 Colocarse los guantes y cubrecocas.

7.3.1.2 En captación de un cuerpo de agua superficial o tanque de almacenamiento.

7.3.1.2.3 Sumergir el frasco en el agua con el cuerpo hacia abajo hasta una profundidad de 15 30 cm, destapar a continuación girar el frasco ligeramente manteniendo el llenado (en todos los casos debe evitarse tomar muestra de la capa superficial o del fondo donde puede haber nata o sedimento y en el caso de captación en cuerpos de agua superficiales, no debe tomarse muestras muy próximas a la orilla o muy distantes del punto de extracción); si existe corriente en el cuerpo de agua, la toma de muestra debe efectuarse con la boca del frasco a contracorriente. Efectuada la toma de muestra debe colocarse el tapón o tapa, sacar el frasco del agua y colocar el papel de protección en su caso. Para el caso en el que se utilice bolsa, sumergirla a la profundidad arriba indicada. Tomar la muestra y cerrar la bolsa bajo el agua, posteriormente sellar ésta fuera del agua.

7.4 Manejo de muestras.

7.4.1. Las muestras tomadas deben colocarse en hielera con bolsas refrigerantes o bolsa de hielo cerradas para su transporte al laboratorio, a temperatura entre 4 y 10 °C, cuidando de no congelar las muestras. El hielo utilizado debe cumplir con las especificaciones establecidas en la NOM-201-SSA1-2002, señaladas en el Apartado de referencias.

7.4.2 El periodo máximo que debe transcurrir entre la toma de muestra y el inicio del análisis es:

7.4.2.1. Para análisis microbiológico en óptimas condiciones de preservación y transporte hasta 6 horas.

7.5 Identificación y control de muestras.

7.5.1. Para la identificación de las muestras deben etiquetarse los frascos y envases con las siguiente información:

7.5.1.1 Numero de control para identificar la muestra, independientemente del número de registro del laboratorio.

7.5.1.2 Fecha y hora de muestreo.

7.5.2.8 Nombre de la persona que realizó el muestreo.

ANEXO 4. NORMA Oficial Mexicana NOM-112-SSA1-1994, Bienes y servicios. Determinación de bacterias coliformes. Técnica del número más probable.

Preparación de la muestra

Las muestras deben prepararse y diluirse, siempre que sea posible, de acuerdo a la NOM-110-SSA1-1994. Preparación y Dilución de Muestras de Alimentos para su Análisis Microbiológico.

Procedimiento

Para agua potable y hielo

Prueba presuntiva

Inoculación. Agitar la muestra. Transferir volúmenes de 10 ml de muestra a cada uno de 5 tubos con 20 ml de caldo lactosado doble concentración y 1,0 ml y 0,1 ml de muestra a cada uno de los tubos de las series de 5 respectivamente con 10 ml de caldo lactosado de concentración sencilla o caldo lauril sulfato triptosa con púrpura de bromocresol. (Ver punto 6.1.2) Incubación. Incubar los tubos a 35 °C. Examinar a las 24 ± 2 h y observar si hay formación de gas o la formación de gas no se observa en este tiempo, incubar por 48 ± 2 h.

Prueba confirmativa

De cada tubo que muestre formación de gas, tomar una azada y sembrar en un número igual de tubos con medio de confirmación, caldo lactosa lauril bilis verde brillante. Incubar a 35

$\pm 0,5$ °C por 24 ± 2 horas o si la formación de gas no se observa en este tiempo, incubar por 48 ± 2 horas.

En esta Norma Oficial Mexicana, para el análisis de agua potable, agua purificada así como hielo, se emplea la serie tubos inoculados, 5 tubos con 10 ml, 5 tubos con 1 ml y 5 tubos con 0,1 mL.

Anexo 5. Tablas de Resultados Microbiológicos de Coliformes totales y fecales, y Tablas de programa de limpieza y sanitización realizados al sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada.

		RESULTADOS DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL SISTEMA DE GENERACIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PURIFICADA AGOSTO 2012																						
		Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes
		01-ago-12	02-ago-12	03-ago-12	06-ago-12	07-ago-12	08-ago-12	09-ago-12	10-ago-12	13-ago-12	14-ago-12	15-ago-12	16-ago-12	17-ago-12	20-ago-12	21-ago-12	22-ago-12	23-ago-12	24-ago-12	27-ago-12	28-ago-12	29-ago-12	30-ago-12	31-ago-12
TIPO DE MUESTRA	Descripción																							
AGUA PURIFICADA NIVEL 1																								
VAPU 201	Lavado 2				0				224			1	528					0				0		0
VAPU 202	Lavado 1				0				3			0	96		0	67		0				0		0
VAPU 203	CIP					0							*incontable*					0				1		
VAPU 204	Lavado 6					0						0	0		0			0				4		0
VAPU 205	Lavado 5	0					0					0	0				*incontable*	0				0		0
VAPU 206	Preparación de gelatina	0					0					0		0	9		0			0				1
VAPU 207	Coloración de gelatina		0					0				1	*incontable*					0	0					0
VAPU 208	Preparación de contenido			0					0			2		1			0		23	1				1
HV-201	Salida del tanque de almacenamiento	0	0	0	0	0	0	0	2					0	0		0		0	0				
HAV-205	Retorno al tanque de almacenamiento	0	0	0	0	0	0	0	1					0	16		0		0	0				
SV-07	Salida de CEDI													0	0		0		1	0				
SV-201	Descarga de la bomba al LOOP																							
SV-202	Salida del intercambiador de calor											3				0		0						
AGUA POTABLE EN TRATAMIENTO																								
SV-01	Salida de Suavizadores														0					0				
SV-02	Entrada al sistema de bombeo												*incontable*					0						
SV-03	omba de alta presión														0	0			0					
SV-04	Primer permeado de ósmosis inversa												24						0					
SV-05	Segundo permeado de ósmosis inversa																							
SV-06	Tercer permeado de ósmosis inversa												0						0					
AGUA POTABLE																								
CT-300	CISTERNA														0									
ENT	ENTRADA MUNICIPAL																							

Cuadro de Referencia	
Presencia de microorganismos objetables	

Tabla B-1 *Resultados del análisis microbiológico del sistema de generación, almacenamiento y distribución de agua purificada Agosto 2012. Datos obtenidos del laboratorio de Microbiología del Laboratorio de medicamentos de formas farmacéutica en presentación de gelatina blanda.

		RESULTADOS DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL SISTEMA DE GENERACIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PURIFICADA SEPTIEMBRE 2012																			
		Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes
TIPO DE MUESTRA		03-sep-12	04-sep-12	05-sep-12	06-sep-12	07-sep-12	10-sep-12	11-sep-12	12-sep-12	13-sep-12	14-sep-12	17-sep-12	18-sep-12	19-sep-12	20-sep-12	21-sep-12	24-sep-12	25-sep-12	26-sep-12	27-sep-12	28-sep-12
Clave	Descripción																				
AGUA PURIFICADA NIVEL 1																					
VAPU 201	Lavado 2		0	0	0	0	0	0			0	0	0				0	0	0	3	
VAPU 202	Lavado 1		0	0	0	0	0	0			0	0	0				0	0	0	0	
VAPU 203	CIP		0	0	0	0	0	0			0	0	0				0	0	0	1	
VAPU 204	Lavado 6		0	0	0	0	0	0			0	0	0				0	0	0	0	
VAPU 205	Lavado 5		0	0	0	0	0	0			0	0	0				0	0	0	0	
VAPU 206	Preparación de gelatina	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0	0	0			0		2	
VAPU 207	Coloración de gelatina		0	0	0	0	0	0			0	0	0			1	0	0		0	
VAPU 208	Preparación de contenido		0	0	0	0	0	0			0	0	0	0	0		0	0		0	
HV-201	Salida del tanque de almacenamiento	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0	1							
HV-205	Retorno al tanque de almacenamiento	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	1				
SV-07	Salida de CEDI				0	0	0	0			0	0	0	0		0		0	0	0	0
SV-201	Descarga de la bomba al LOOP															3		0		3	
SV-202	Salida del intercambiador de calor	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
AGUA POTABLE EN TRATAMIENTO																					
SV-01	Salida de Suavizadores		0	0	120	0	19	5	28	25	0	0	0	0		0		0	0	0	0
SV-02	Entrada al sistema de bombeo		0	3	0	0	0	0			0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
SV-03	omba de alta presión		0	1	0	0	0	0			0	0	0				0	0	0	6	
SV-04	Primer permeado de ósmosis inversa		0	0	0	0	0	0			0	0	0		1		0	0	0	29	
SV-05	Segundo permeado de ósmosis inversa		0	0	0	0	0	0			0	0	0				0	0	0	0	0
SV-06	Tercer permeado de ósmosis inversa		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
AGUA POTABLE																					
CT-300	CISTERNA	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
ENT	ENTRADA MUNICIPAL																				

Cuadro de Referencia	
Presencia de microorganismos objetables	

Tabla B-2 * Resultados del análisis microbiológico del sistema de generación, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1 Septiembre 2012. Datos obtenidos del Laboratorio de medicamentos en formas farmacéuticas de gelatina blanda.

		RESULTADOS DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL SISTEMA DE GENERACIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PURIFICADA OCTUBRE 2012																						
		Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles
		01-oct-12	02-oct-12	03-oct-12	04-oct-12	05-oct-12	08-oct-12	09-oct-12	10-oct-12	11-oct-12	12-oct-12	15-oct-12	16-oct-12	17-oct-12	18-oct-12	19-oct-12	22-oct-12	23-oct-12	24-oct-12	25-oct-12	26-oct-12	29-oct-12	30-oct-12	31-oct-12
TIPO DE MUESTRA																								
Clave	Descripción																							
AGUA PURIFICADA NIVEL 1																								
VAPU 201	Lavado 2	1	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VAPU 202	Lavado 1	2	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VAPU 203	CIP	1	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VAPU 204	Lavado 6	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	presencia	0	0
VAPU 205	Lavado 5	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VAPU 206	Preparación de gelatina	168	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VAPU 207	Coloración de gelatina	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VAPU 208	Preparación de contenido	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HV-201	Salida del tanque de almacenamiento																							
HV-205	Retorno al tanque de almacenamiento	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SV-07	Salida de CEDI	0	0			0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SV-201	Descarga de la bomba al LOOP	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SV-202	Salida del intercambiador de calor	1	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AGUA POTABLE EN TRATAMIENTO																								
SV-01	Salida de Suavizadores	14	0			1800	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SV-02	Entrada al sistema de bombeo	0	5000			2400	*incontable*	436	1200	82	0	0	0	0	0	0	3400	800	1800	148	presencia	22	2	
SV-03	ompa de alta presión	0	4000			2800	*incontable*	342	1000	87	0	0	0	0	0	0	2600	84	2000	156	presencia	3	6	
SV-04	Primer permeado de ósmosis inversa	0	0			0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SV-05	Segundo permeado de ósmosis inversa	0	0			0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SV-06	Tercer permeado de ósmosis inversa	0	0			0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AGUA POTABLE																								
CT-300	CISTERNA	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ENT	ENTRADA MUNICIPAL									0	30	0	0	0	0	7	0	0	13	0	0	0	0	0

Cuadro de Referencia	
Presencia de microorganismos objetables	

Tabla B-3 "Resultados del análisis microbiológico del sistema de generación, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1 Octubre 2012. Datos obtenidos del Laboratorio de medicamentos de formas farmacéutica de gelatina blanda.

SEGUIMIENTO DE ACTIVIDADES DE LIMPIEZA REALIZADAS AL SISTEMA DE PRODUCCIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PURIFICADA NIVEL 1 DEL MES DE OCTUBRE 2012																										
Equipo	Parte	Actividad	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	
			01-oct-12	02-oct-12	03-oct-12	04-oct-12	05-oct-12	08-oct-12	09-oct-12	10-oct-12	11-oct-12	12-oct-12	15-oct-12	16-oct-12	17-oct-12	18-oct-12	19-oct-12	22-oct-12	23-oct-12	24-oct-12	25-oct-12	26-oct-12	29-oct-12	30-oct-12	31-oct-12	
Cistema	Cloro	Control de cloro libre residual																								
Suavizadores	Equipo en general	Regeneración de suavizador SF-01																								
		Regeneración de suavizador SF-02																								
		Carga de sal																								
		Limpieza de tanque de salmuera																								
	Valvula Fleck SF-01	Desame y limpieza de valvula																								
	Valvula Fleck SF-02	Desame y limpieza de valvula																								
	Válvula direccional DV01	Desame y limpieza de valvula																								
	Suavizador SF-01	limpieza interior																								
	Suavizador SF-02	limpieza interior																								
	Resina suavizador SF-01	Limpieza química																								
	Resina suavizador SF-02	Limpieza química																								
	SISTEMA ACQUA-O1	Tanque de químico NaOH	Limpieza química																							
		Tanque de químico Metabisulfito	Limpieza química																							
Housings Membranas		Sanitización química																								
Membranas OR		Limpieza química para remoción de orgánicos e incrustaciones																								
		Sanitización química																								
EDI		Limpieza química para remoción de orgánicos																								
		Sanitización química																								
Bomba dosificadoras químicos		Limpieza mecánica																								
		Cambio de mangueras																								
Tanques y tuberías		Limpieza química																								
	Pasivación																									
Loop	Tanques y tuberías	Pasivación																								
	Tuberías	Sanitización física																								

		RESULTADOS DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL SISTEMA DE GENERACIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PURIFICADA NOVIEMBRE 2012																					
		Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	
		01-nov-12	02-nov-12	05-nov-12	06-nov-12	07-nov-12	08-nov-12	09-nov-12	13-nov-12	14-nov-12	15-nov-12	16-nov-12	17-nov-12	20-nov-12	21-nov-12	22-nov-12	23-nov-12	24-nov-12	27-nov-12	28-nov-12	29-nov-12	30-nov-12	
TIPO DE MUESTRA																							
Clave	Descripción																						
AGUA PURIFICADA NIVEL 1																							
VAPU 201	Lavado 2	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
VAPU 202	Lavado 1	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
VAPU 203	CIP	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
VAPU 204	Lavado 6	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
VAPU 205	Lavado 5	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
VAPU 206	Preparación de gelatina	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
VAPU 207	Coloración de gelatina	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
VAPU 208	Preparación de contenido	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
HV-201	Salida del tanque de almacenamiento																						
HV-205	Retorno al tanque de almacenamiento	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
SV-07	Salida de CEDI	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
SV-201	Descarga de la bomba al LOOP	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
SV-202	Salida del intercambiador de calor	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
AGUA POTABLE EN TRATAMIENTO																							
SV-01	Salida de Suavizadores	0		presencia	0	0	0	14	0	0	160	0	0	3400	100	0	presencia	0	1600	0	1200	0	
SV-02	Entrada al sistema de bombeo	56		1400	1200	1600	2800	376	2200	800	200	21	1	0	27	176	0	0	7	180	2	0	
SV-03	bomba de alta presión	53		4	600	1000	2000	396	2000	800	144	25	1	0	14	164	2	0	16	82	6	0	
SV-04	Primer permeado de ósmosis inversa	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
SV-05	Segundo permeado de ósmosis inversa	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
SV-06	Tercer permeado de ósmosis inversa	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
AGUA POTABLE																							
CT-300	CISTERNA	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
ENT	ENTRADA MUNICIPAL	0		0	0	0	107	17	1	Presencia	0	0	0	0	0	0	0	0	Presencia	0	4	0	

Cuadro de Referencia
Presencia de microorganismos objetables

Tabla B-4 Resultado de análisis microbiológico del sistema de generación, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1 Noviembre 2012. Datos obtenidos del Laboratorio de medicamentos de formas farmacéutica de gelatina blanda.

SEGUIMIENTO DE ACTIVIDADES DE LIMPIEZA REALIZADAS AL SISTEMA DE PRODUCCIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PURIFICADA NIVEL 1 DEL MES DE OCTUBRE 2012																								
Equipo	Parte	Actividad	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	
			01-nov-12	02-nov-12	05-nov-12	06-nov-12	07-nov-12	08-nov-12	09-nov-12	13-nov-12	14-nov-12	15-nov-12	16-nov-12	17-nov-12	20-nov-12	21-nov-12	22-nov-12	23-nov-12	24-nov-12	27-nov-12	28-nov-12	29-nov-12	30-nov-12	
Cistema	Cloro	Control de cloro libre residual																						
Suavizadores	Equipo en general	Regeneración de suavizador SF-01																						
		Regeneración de suavizador SF-02																						
		Carga de sal																						
		Limpieza de tanque de salmuera																						
	Valvula Fleck SF-01	Desarme y limpieza de válvula																						
	Valvula Fleck SF-02	Desarme y limpieza de válvula																						
	Válvula direccional DV01	Desarme y limpieza de válvula																						
	Suavizador SF-01	limpieza interior																						
	Suavizador SF-02	limpieza interior																						
	Resina suavizador SF-01	Limpieza química																						
		Recuperación de nivel																						
	Resina suavizador SF-02	Limpieza química																						
		Recuperación de nivel																						
	SISTEMA ACQUAO1	Tanque de químico NaOH	Limpieza química																					
Tanque de químico Metabissulfito		Limpieza química																						
Housings Membranas		Sanitización química																						
Membranas OR		Limpieza química para remoción de orgánicos e																						
		Sanitización química																						
EDI		Limpieza química para remoción de orgánicos																						
		Sanitización química																						
Bomba dosificadoras químicos		Limpieza mecánica																						
		Cambio de mangueras																						
Tanques y tuberías		Limpieza química																						
	Pasivación																							
Loop	Tanques y tuberías	Pasivación																						
	Tuberías	Sanitización física																						

		RESULTADOS DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL SISTEMA DE GENERACIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PURIFICADA DICIEMBRE 2012																				
		Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes
		03-dic-12	04-dic-12	05-dic-12	06-dic-12	07-dic-12	10-dic-12	11-dic-12	12-dic-12	13-dic-12	14-dic-12	17-dic-12	18-dic-12	19-dic-12	20-dic-12	21-dic-12	24-dic-12	25-dic-12	26-dic-12	27-dic-12	28-dic-12	31-dic-12
TIPO DE MUESTRA																						
Clave	Descripción																					
AGUA PURIFICADA NIVEL 1																						
VAPU 201	Lavado 2		0		0			0		0				0							Presencia	
VAPU 202	Lavado 1		0		0			0		0				0							0	
VAPU 203	CIP		0		0			1		0				0							Presencia	
VAPU 204	Lavado 6		0		0			0		0				0							Presencia	
VAPU 205	Lavado 5		0		0			0		0				0							0	
VAPU 206	Preparación de gelatina	0		0		0	0		0		0	0		0		0	0		0		Presencia	0
VAPU 207	Coloración de gelatina		0		0			0		0				0		0					0	
VAPU 208	Preparación de contenido	0		0		0	0		0		0	0		0		0	0		0		0	0
HV-201	Salida del tanque de almacenamiento																					
HV-205	Retorno al tanque de almacenamiento	0		0		0	0		0		0	0		0		0	0		0		0	0
SV-07	Salida de CEDI																					
SV-201	Descarga de la bomba al LOOP		0		0			0		0				0		0					0	
SV-202	Salida del intercambiador de calor		0		0			0		0				0		0					0	
AGUA POTABLE EN TRATAMIENTO																						
SV-01	Salida de Suavizadores	37	0	0	0	Presencia	0		0		63	0		0		0	41	Presencia	Presencia		0	Presencia
SV-02	Entrada al sistema de bombeo																					
SV-03	Bomba de alta presión																					
SV-04	Primer permeado de ósmosis inversa	0		0		0	0		0		0	0		0		0	0		0		0	0
SV-05	Segundo permeado de ósmosis inversa	0		0		0	0		0		0	0		0		0	5		0		0	0
SV-06	Tercer permeado de ósmosis inversa	0		0		0	0		1		6	0		0		0	4		Presencia		Presencia	0
AGUA POTABLE																						
CT-300	CISTERNA	0		0	0	Presencia	35		0		0	0		0		0	0		0		0	0
ENT	ENTRADA MUNICIPAL	0		0	0	0	0		0		0	0		0		0	0		Presencia		0	0

Cuadro de Referencia
Presencia de microorganismos objetables

Tabla B-5 "Resultados del análisis microbiológico del sistema de generación, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1". Datos obtenidos del Laboratorio de medicamentos de formas farmacéutica de gelatina blanda.

		RESULTADOS DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO (COLIFORMES TOTALES Y FECALES), DEL SISTEMA DE GENERACIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PURIFICADA ENERO 2013																							
		Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves		
		02-ene-13	03-ene-13	04-ene-13	07-ene-13	08-ene-13	09-ene-13	10-ene-13	11-ene-13	14-ene-13	15-ene-13	16-ene-13	17-ene-13	18-ene-13	21-ene-13	22-ene-13	23-ene-13	24-ene-13	25-ene-13	28-ene-13	29-ene-13	30-ene-13	31-ene-13		
TIPO DE MUESTRA																									
Clave	Descripción																								
AGUA PURIFICADA NIVEL 1																									
VAPU 201	Lavado 2		0			0		0			0		0			0		0			0		0		
VAPU 202	Lavado 1		0			0		0			0		0			0		0			0		0		
VAPU 203	CIP		0			0		0			0		0			0		0			0		0		
VAPU 204	Lavado 6		0			0		0			0		0			0		0			0		0		
VAPU 205	Lavado 5		0			0		0			0		0			0		0			0		0		
VAPU 206	Preparación de gelatina	0	0	0	0		0		0	0		0		0		0		0		0	0		0		
VAPU 207	Coloración de gelatina		0			0		0			0		0			0		0			0		0		
VAPU 208	Preparación de contenido	0	0	0	0		0		0	0		0		0		0		0		0	0		0		
HV-201	Salida del tanque de almacenamiento																								
HV-205	Retorno al tanque de almacenamiento	0	Presencia	Presencia	0		0		0	0		0		0		0		0		0	0		0		
SV-07	Salida de CEDI																								
SV-201	Descarga de la bomba al LOOP		0			0		0			0		0			0		0			0		0		
SV-202	Salida del intercambiador de calor		0			0		0			0		0			0		0			0		0		
AGUA POTABLE EN TRATAMIENTO																									
SV-01	Salida de Suavizadores																								
SV-02	Entrada al sistema de bombeo																								
SV-03	Bomba de alta presión																								
SV-04	Primer permeado de ósmosis inversa	0	0	0	0		0		0	0		0		0		0		0		0	0		0		
SV-05	Segundo permeado de ósmosis inversa	0	Presencia	Presencia	0		0		0	0		0		0		0		0		0	0		0		
SV-06	Tercer permeado de ósmosis inversa	0	0	0	0		0		0	0		0		0		0		0		0	0		0		
AGUA POTABLE																									
CT-300	CISTERNA	0	0	Presencia	2		0		0	0		80		0	0		Presencia		0	3		0			
ENT	ENTRADA MUNICIPAL	0	0	0	0		0		0	0		0		0	0		0		0	0		0			

Cuadro de Referencia

Presencia de microorganismos objetables	
---	--

TABLA B-6 "Resultado de análisis Microbiológico del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1" Datos obtenidos del laboratorio de medicamentos de formas farmacéuticas de gelatina blanda.

SEGUIMIENTO DE ACTIVIDADES DE LIMPIEZA REALIZADAS AL SISTEMA DE PRODUCCIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION DE AGUA PURIFICADA NIVEL 1 DEL MES DE ENERO 2013																										
Equipo	Parte	Actividad	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves		
			02-ene-13	03-ene-13	04-ene-13	07-ene-13	08-ene-13	09-ene-13	10-ene-13	11-ene-13	14-ene-13	15-ene-13	16-ene-13	17-ene-13	18-ene-13	21-ene-13	22-ene-13	23-ene-13	24-ene-13	25-ene-13	28-ene-13	29-ene-13	30-ene-13	31-ene-13		
Cistema	Cloro	Control de cloro libre residual																								
Suavizadores	Equipo en general	Regeneración de suavizador SF-01																								
		Regeneración de suavizador SF-02																								
		Carga de sal																								
	Valvula Fleck SF-01	Limpiere de tanque de salmuera																								
		Desarme y limpieza de válvula																								
	Valvula Fleck SF-02	Desarme y limpieza de válvula																								
		Desarme y limpieza de válvula																								
	Válvula direccional DV01	Desarme y limpieza de válvula																								
		Desarme y limpieza de válvula																								
	Suavizador SF-01	limpieza interior																								
	Suavizador SF-02	limpieza interior																								
	Resina suavizador SF-01	Limpieza química																								
		Recuperación de nivel																								
	Resina suavizador SF-02	Limpieza química																								
Recuperación de nivel																										
SISTEMA AGUA-01	Tanque de químico NaOH	Limpieza química																								
	Tanque de químico Metabisulfito	Limpieza química																								
	Housings Membranas	Sanitización química																								
	Membranas OR	Limpieza química para remocion de organicos e incrustaciones																								
		Sanitización química																								
	EDI	Limpieza química para remocion de organicos																								
		Sanitización química																								
	Bomba dosificadoras quimicos	Limpieza mecánica																								
		Cambio de mangueras																								
	Tanques y tuberías	Limpieza química																								
Pasivación																										
Loop	Tanques y tuberías	Pasivación																								
	Tuberías	Sanitización física																								

		RESULTADOS DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO (COLIFORMES TOTALES Y FECALES), DEL SISTEMA DE GENERACIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PURIFICADA FEBRERO 2013																			
TIPO DE MUESTRA		Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves
Clave	Descripción	01-feb-13	04-feb-13	05-feb-13	06-feb-13	07-feb-13	08-feb-13	11-feb-13	12-feb-13	13-feb-13	14-feb-13	15-feb-13	18-feb-13	19-feb-13	20-feb-13	21-feb-13	22-feb-13	25-feb-13	26-feb-13	27-feb-13	28-feb-13
AGUA PURIFICADA NIVEL 1																					
VAPU 201	Lavado 2		0		0			0		0			0		0			0		0	
VAPU 202	Lavado 1		0		0			0		0			0		0			0		0	
VAPU 203	CIP		0		0			0		0			0		0			0		0	
VAPU 204	Lavado 6		0		0			0		0			0		0			0		0	
VAPU 205	Lavado 5		0		0			0		0			0		0			0		0	
VAPU 206	Preparación de gelatina	0		0		0	0		0		0	0		0		0	0		0		0
VAPU 207	Coloración de gelatina		0		0			0		0			0		0			0		0	
VAPU 208	Preparación de contenido	0		0		0	0		0		0	0		0		0	0		0		0
HV-201	Salida del tanque de almacenamieto																				
HV-205	Retorno al tanque de almacenamiento	0		0		0	0		0		0	0		0		0	0		0		0
SV-07	Salida de CEDI																				
SV-201	Descarga de la bomba al LOOP		0		0			0		0			0		0			0		0	
SV-202	Salida del intercambiador de calor		0		0			0		0			0		0			0		0	
AGUA POTABLE EN TRATAMIENTO																					
SV-01	Salida de Suavizadores																				
SV-02	Entrada al sistema de bombeo																				
SV-03	ompa de alta presión																				
SV-04	Primer permeado de ósmosis inversa	0		0		0	0		0		0	0		0		0	0		0		0
SV-05	Segundo permeado de ósmosis inversa	0		0		0	0		0		0	0		0		0	0		0		0
SV-06	Tercer permeado de ósmosis inversa	0		0		0	0		0		0	0		0		0	0		0		0
AGUA POTABLE																					
CT-300	CISTERNA	0		0		0	0		0		0	0		0		0	0		0		0
ENT	ENTRADA MUNICIPAL	0		0		0	0		0		0	0		0		0	0		0		0

Cuadro de Referencia	
Presencia de microorganismos objetables	

Tabla B-7 "Resultados de análisis Microbiológico del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1". Datos obtenidos del laboratorio de medicamentos de forma farmacéutica de gelatina blanda.

SEGUIMIENTO DE ACTIVIDADES DE LIMPIEZA REALIZADAS AL SISTEMA DE PRODUCCIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION DE AGUA PURIFICADA NIVEL 1 DEL MES DE FEBRERO 2013

Equipo	Parte	Actividad	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	
			01-feb-13	04-feb-13	05-feb-13	06-feb-13	07-feb-13	08-feb-13	11-feb-13	12-feb-13	13-feb-13	14-feb-13	15-feb-13	18-feb-13	19-feb-13	20-feb-13	21-feb-13	22-feb-13	25-feb-13	26-feb-13	27-feb-13	28-feb-13	
Cistema	Cloro	Control de cloro libre residual																					
Suavizadores	Equipo en general	Regeneración de suavizador SF-01																					
		Regeneración de suavizador SF-02																					
		Carga de sal																					
		Limpieza de tanque de salmuera																					
	Valvula Fleck SF-01	Desarme y limpieza de válvula																					
	Valvula Fleck SF-02	Desarme y limpieza de válvula																					
	Válvula direccional DV01	Desarme y limpieza de válvula																					
	Suavizador SF-01	limpieza interior																					
	Suavizador SF-02	limpieza interior																					
	Resina suavizador SF-01	Limpieza química																					
		Recuperación de nivel																					
	Resina suavizador SF-02	Limpieza química																					
		Recuperación de nivel																					
SISTEMA AQUA-01	Tanque de químico NaOH	Limpieza química																					
	Tanque de químico Metabisulfito	Limpieza química																					
	Housings Membranas	Sanitización química																					
	Membranas OR	Limpieza química para remocion de organicos e incrustaciones																					
		Sanitización química																					
	EDI	Limpieza química para remocion de organicos																					
		Sanitización química																					
	Bomba dosificadoras químicos	Limpieza mecanica																					
		Cambio de mangueras																					
	Tanques y tuberías	Limpieza química																					
Pasivación																							
Loop	Tanques y tuberías	Pasivación																					
	Tuberías	Sanitización física																					

		RESULTADOS DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO (COLIFORMES TOTALES Y FECALES), DEL SISTEMA DE GENERACIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE AGUA PURIFICADA MARZO 2013																
TIPO DE MUESTRA		01-mar-13	04-mar-13	05-mar-13	06-mar-13	07-mar-13	08-mar-13	11-mar-13	12-mar-13	13-mar-13	14-mar-13	15-mar-13	18-mar-13	19-mar-13	20-mar-13	21-mar-13	22-mar-13	25-mar-13
Clave	Descripción																	
AGUA PURIFICADA NIVEL 1																		
VAPU 201	Lavado 2		0		0			0		0		0		0			0	
VAPU 202	Lavado 1		0		0			0		0		0		0			0	
VAPU 203	CIP		0		0			0		0		0		0			0	
VAPU 204	Lavado 6		0		0			0		0		0		0			0	
VAPU 205	Lavado 5		0		0			0		0		0		0			0	
VAPU 206	Preparación de gelatina	0		0		0	0		0		0		0		0	0		0
VAPU 207	Coloración de gelatina		0		0			0		0		0		0			0	
VAPU 208	Preparación de contenido	0		0		0	0		0		0		0		0	0		0
HV-201	Salida del tanque de almacenamiento																	
HV-205	Retorno al tanque de almacenamiento	0		0		0	0		0		0		0		0	0		0
SV-07	Salida de CEDI																	
SV-201	Descarga de la bomba al LOOP		0		0			0		0		0		0			0	
SV-202	Salida del intercambiador de calor		0		0			0		0		0		0			0	
AGUA POTABLE EN TRATAMIENTO																		
SV-01	Salida de Suavizadores																	
SV-02	Entrada al sistema de bombeo																	
SV-03	Bomba de alta presión																	
SV-04	Primer permeado de ósmosis inversa	0		0		0	0		0		0		0			0		0
SV-05	Segundo permeado de ósmosis inversa	0		0		0	0		0		0		0			0		0
SV-06	Tercer permeado de ósmosis inversa	0		0		0	0		0		0		0			0		0
AGUA POTABLE																		
CT-300	CISTERNA	Presencia		Presencia		Presencia	Presencia		Presencia		Presencia		Presencia		Presencia	Presencia		Presencia
ENT	ENTRADA MUNICIPAL	0		0		0	0		0		0		0		0	0		0

Cuadro de Referencia	
Presencia de microorganismos objetables	

Tabla B-8 "Resultados del análisis Microbiológico del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua purificada nivel 1". Datos obtenidos del laboratorio de medicamentos de forma farmacéutica en gelatina blanda.

SEGUIMIENTO DE ACTIVIDADES DE LIMPIEZA REALIZADAS AL SISTEMA DE PRODUCCIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION DE AGUA PURIFICADA NIVEL 1 DEL MES DE MARZO 2013																					
Equipo	Parte	Actividad	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Lunes		
			01-mar-13	04-mar-13	05-mar-13	06-mar-13	07-mar-13	08-mar-13	11-mar-13	12-mar-13	13-mar-13	14-mar-13	15-mar-13	18-mar-13	19-mar-13	20-mar-13	21-mar-13	22-mar-13	25-mar-13		
Cistema	Cloro	Control de cloro libre residual																			
Suavizadores	Equipo en general	Regeneración de suavizador SF-01																			
		Regeneración de suavizador SF-02																			
		Carga de sal																			
		Limpieza de tanque de salmuera																			
	Valvula Fleck SF-01	Desarme y limpieza de válvula																			
	Valvula Fleck SF-02	Desarme y limpieza de válvula																			
	Válvula direccional DV01	Desarme y limpieza de válvula																			
	Suavizador SF-01	limpieza interior																			
	Suavizador SF-02	limpieza interior																			
	Resina suavizador SF-01	Limpieza química																			
		Recuperación de nivel																			
	Resina suavizador SF-02	Limpieza química																			
Recuperación de nivel																					
SISTEMA AQUA-01	Tanque de químico NaOH	Limpieza química																			
	Tanque de químico Metabisulfito	Limpieza química																			
	Housings Membranas	Sanitización química																			
	Membranas OR	Limpieza química para remoción de orgánicos e incrustaciones																			
		Sanitización química																			
	EDI	Limpieza química para remoción de orgánicos																			
		Sanitización química																			
	Bomba dosificadoras químicos	Limpieza mecánica																			
		Cambio de mangueras																			
	Tanques y tuberías	Limpieza química																			
Pasivación																					
Loop	Tanques y tuberías	Pasivación																			
	Tuberías	Sanitización física																			