

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de mayo y hasta el 30 de junio de 2020, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México. Fax: 5207 6890
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>SISTEMAS DE AGUA FARMACÉUTICOS Y PARA INSUMOS PARA LA SALUD</p> <p>Los atributos de calidad del agua para una aplicación farmacéutica están dictados por los requisitos de su uso. La secuencia de los pasos de proceso que se utilizan para el tratamiento de agua para distintos propósitos farmacéuticos se muestra en la <i>tabla 1</i>. Un proceso típico de evaluación para seleccionar una calidad adecuada para un proceso farmacéutico particular se muestra en el árbol de decisión en la <i>figura 1</i>. Se pueden usar estos diagramas para ayudar en la definición de requisitos para usos específicos de agua en la selección de operaciones unitarias.</p>		
<p>SISTEMAS DE AGUA PURIFICADA Y AGUA PARA FABRICACIÓN DE INYECTABLES</p> <p>El diseño, la instalación y la operación de sistemas para producir <i>Agua purificada</i> y <i>Agua para fabricación de inyectables</i> incluyen componentes, técnicas de control y procedimientos similares. Los atributos de calidad de ambas solamente difieren en la presencia del requisito de endotoxina bacteriana en el <i>Agua para fabricación</i></p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>de <i>Inyectables</i> y en sus métodos de preparación, al menos en la última etapa de preparación. Las similitudes en los atributos de calidad proporcionan suficientes bases comunes en el diseño de sistemas de agua para cumplir ambos requisitos. La diferencia crítica es el grado de control del sistema y los pasos finales de purificación necesarios para asegurar la eliminación de endotoxinas bacterianas.</p>		
<p>La producción de agua para uso farmacéutico emplea operaciones unitarias secuenciales (pasos de proceso) que dan por resultado los atributos específicos de calidad del agua y protegen la operación de los pasos de proceso subsiguientes. La operación unitaria final usada para producir Agua para fabricación de inyectables se ha limitado a destilación. La destilación tiene una larga historia de desempeño confiable y puede validarse como una operación unitaria para la producción de Agua para fabricación de inyectables. Para la obtención de agua para fabricación de inyectables podrá usarse como último paso la destilación o tecnologías combinadas por ej. ósmosis inversa, deionización continua y ultrafiltración para poder obtener consistentemente especificaciones fisicoquímicas, microbiológicas y de endotoxinas bacterianas. Otras tecnologías tales como la ultrafiltración pudieran ser adecuadas en la producción de <i>Agua para fabricación de inyectables</i>, pero la experiencia actual con este proceso no está difundida.</p>		
<p>El plan de validación deberá diseñarse para establecer la aptitud del sistema y para 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 es necesario demostrar la efectividad del esquema de monitoreo y establecer los requisitos para el mantenimiento de la validación. Pueden ser útiles las pruebas llevadas a cabo en una</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>instalación piloto para definir los parámetros de operación, 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.</p> <p>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. Por ejemplo, en el diseño de un sistema de Agua para Inyección, el proceso final (destilación) deberá tener una capacidad efectiva de remoción de endotoxina bacteriana y deberá ser validada.</p>		
<p>Los párrafos siguientes son una breve descripción de operaciones unitarias seleccionadas y los puntos de validación asociados con ellos. Esta revisión no es amplia en el sentido de que no todas las operaciones unitarias son discutidas, ni se abordan todos los problemas potenciales. El propósito es marcar los puntos a enfocar en el diseño, la instalación, el mantenimiento y los parámetros de monitoreo que faciliten la validación de sistemas de agua.</p>		
<p>La tecnología de filtración juega un papel importante en los sistemas de agua, y las unidades de filtración están disponibles en un amplio intervalo de diseños y para varias aplicaciones. Las eficiencias de remoción difieren significativamente desde filtros rústicos, tales como antracita granular, cuarzo o arena para grandes sistemas de agua y los cartuchos de profundidad para sistemas de agua pequeños, a filtros de membrana para control de partículas muy pequeñas. Las configuraciones unitarias y de sistemas varían grandemente en el tipo de medio de filtración y su</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
ubicación en el proceso. (El uso de filtros de membrana se discute en un párrafo posterior).		
Los filtros granulares o de cartucho son usados para prefiltración. Estos eliminan contaminantes sólidos del abastecimiento de agua y protegen los componentes posteriores del sistema de la contaminación que puede inhibir el desempeño del equipo y acortar su ciclo de vida. Los puntos en cuestión de diseño y operacionales que pudieran impactar el desempeño de los filtros de profundidad incluyen la canalización del medio filtrante, el bloqueo por sedimentación, el crecimiento microbiano y la pérdida de medio filtrante. Las medidas de control incluyen monitoreo de la presión y del flujo, el retrolavado, la sanitización y el reemplazo del medio filtrante. Un punto importante en el diseño es la determinación del tamaño del filtro para prevenir la canalización o pérdida de medio como resultado de las velocidades inapropiadas de flujo de agua.		
Los lechos de carbón activado adsorben material orgánico de bajo peso molecular y aditivos oxidantes, tales como compuestos clorados. Estos son usados para alcanzar ciertos atributos de calidad y para proteger de reacciones con las superficies de acero inoxidable, las resinas o membranas. Las principales preocupaciones relativas a los lechos de carbón activado incluyen que éstos son propensos a soportar crecimiento bacteriano, la canalización hidráulica potencial, la inhabilidad de regeneración <i>in situ</i> , y la proliferación de bacterias, generación de endotoxinas, químicos orgánicos y partículas muy finas de carbón. Las medidas de control incluyen altas velocidades de flujo, la sanitización con agua caliente o vapor limpio, el retrolavado, las pruebas para capacidad de adsorción y el reemplazo frecuente del lecho de carbón. Pueden usarse tecnologías alternativas tales como los aditivos químicos y los dispositivos de eliminación de orgánicos regenerables en lugar de los lechos de carbón activado.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Los aditivos químicos son usados en los sistemas de agua para controlar microorganismos mediante el uso de compuestos clorados y de ozono, para provocar la eliminación de sólidos suspendidos mediante el uso de agentes floculantes, para eliminar los compuestos clorados, para ajustar pH, y para eliminar carbonatos. Son necesarios pasos subsecuentes de proceso para eliminar las sustancias químicas añadidas. Deberán incluirse en el diseño el control de aditivos y su monitoreo posterior para asegurar la eliminación de éstos y de cualquiera de sus productos de reacción.</p>		
<p>Los dispositivos para la eliminación de sustancias orgánicas usan resinas de intercambio aniónico macro reticulares capaces de eliminar el material orgánico y las endotoxinas del agua. Estas pueden ser regeneradas con soluciones biocidas cáusticas apropiadas. Durante la operación debe vigilarse la capacidad de eliminación y el desprendimiento defragmentos de resina. Las medidas de control incluyen la prueba de efluentes, el desempeño del monitoreo y el uso de filtros en el flujo para eliminar los finos de resina.</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

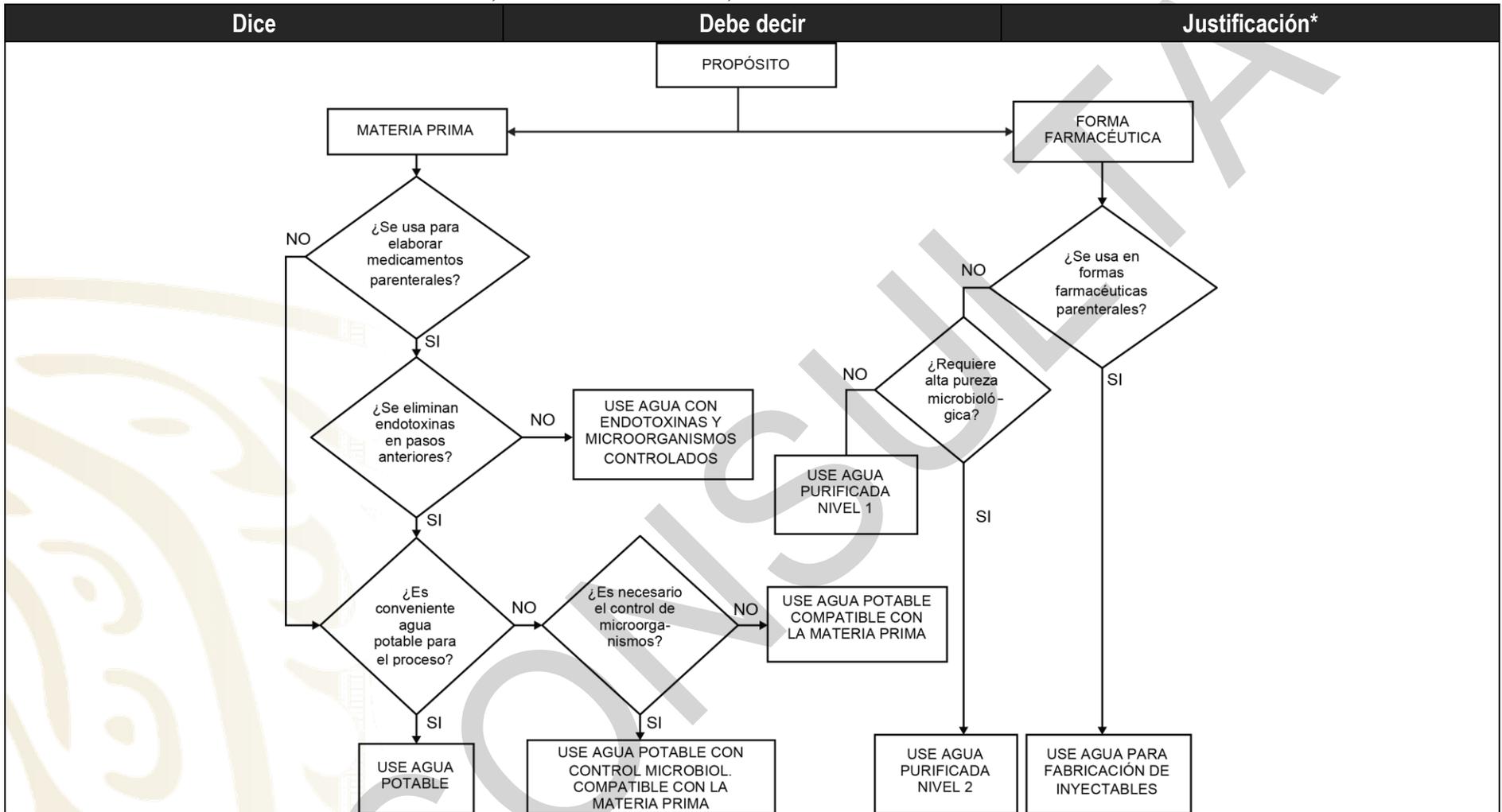


Figura 1. Selección de Agua para uso farmacéutico.

Los suavizantes de agua eliminan los cationes tales como calcio y magnesio que interfieren con el desempeño del equipo de procesamiento posterior tales como las membranas de ósmosis inversa, las columnas de desionización, y las unidades de destilación. Las

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>columnas de resina para suavizado son regeneradas con solución de cloruro de sodio (salmuera). En esta etapa preocupa la proliferación de microorganismos, la canalización debida a velocidades inapropiadas de flujo de agua, la contaminación orgánica de la resina, la fractura de los lechos de resina y la contaminación de la solución de salmuera usada para la regeneración. Las medidas de control incluyen la recirculación de agua durante los periodos de uso de agua limitados, la sanitización periódica de la resina y del sistema de salmuera, el uso de dispositivos de control microbiano (por ejemplo, luz ultravioleta y cloro), la frecuencia apropiada de regeneración, el monitoreo del efluente (dureza) y la filtración posterior para eliminar los finos de resina.</p>		
<p>La desionización (DI), la electrodesionización (EDI) y la electrodiálisis (EDR) son métodos efectivos para mejorar los atributos de calidad química del agua para eliminar cationes y aniones.</p>		
<p>Los sistemas de desionización (DI) tienen resinas cargadas que requieren regeneración periódica con ácidos y bases. Típicamente, las resinas catiónicas son regeneradas con ácido clorhídrico o sulfúrico, que remplazan a los iones positivos capturados con iones hidrógeno. Las resinas aniónicas son regeneradas con hidróxido de sodio o potasio, que remplazan los iones negativos capturados con iones hidróxilo. Ambos regenerantes químicos son biocidas y ofrecen una medida de control microbiano. El sistema puede estar diseñado de tal manera que las resinas catiónica y aniónica estén separadas o que formen un lecho mixto. Para este propósito también pueden emplearse cilindros con resina recargables.</p>		
<p>Los sistemas de electrodesionización (EDI) usan una combinación de resinas mezcladas, membranas permeables selectivas, y una carga eléctrica para proporcionar un flujo continuo (producto y desperdicio</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>concentrado) y regeneración continua. El agua entra a la sección de resina y a la sección de desperdicio (concentrado). Como ésta (el agua) pasa a través de la resina, se desioniza para convertirse en agua producto. La resina actúa como un conductor permitiendo al potencial eléctrico que maneje los cationes y aniones capturados a través de la resina y con membranas apropiadas para la concentración y eliminación en el flujo de agua de desperdicio.</p>		
<p>El potencial eléctrico también separa el agua en la sección de la resina (producto) en iones hidrógeno e hidroxilo.</p>		
<p>Esto permite la regeneración continua de la resina sin la necesidad de aditivos regenerantes.</p>		
<p>La electrodiálisis (EDR) es un proceso similar a la electrodesionización que usa únicamente electricidad y membranas permeables selectivas para separar, concentrar y eliminar los iones descartados. Sin embargo, es menos eficiente que a electrodesionización debido a que no contiene resinas para provocar la eliminación de iones y el flujo corriente. La tecnología de electrodiálisis requiere de un cambio de la polaridad y de purgas para mantener el desempeño operativo.</p>		
<p>Para todas las formas de desionización es importante el control microbiano y de endotoxinas, el impacto de los aditivos químicos sobre las resinas y membranas, y la pérdida, degradación, y contaminación de las resinas. Los cuidados específicos para éstas incluyen la frecuencia de regeneración, la canalización, la separación completa de resinas en la regeneración de los lechos mixtos y la contaminación del aire para mezclado (lecho mixto). Las medidas de control varían pero típicamente incluyen circuitos de recirculación, control microbiológico por luz ultravioleta, monitoreo de la conductividad, análisis de las resinas, la filtración del aire para mezclado, el monitoreo microbiológico, la regeneración frecuente para minimizar y controlar el</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>crecimiento microbiano, la determinación del tamaño del equipo para el flujo adecuado de agua, y el uso de temperaturas elevadas. Las tuberías de regeneración para las unidades de lecho mixto deberán configurarse para garantizar que los químicos regenerantes entran en contacto con todas las superficies internas y con las resinas. Los cilindros recargables pueden ser la fuente de contaminación y deberán ser monitoreados cuidadosamente. Los factores críticos que aseguran el desempeño adecuado de las unidades son: el uso previo de la resina, el tiempo de almacenaje mínimo entre regeneración y uso y los procedimientos de sanitización apropiados.</p>		
<p>Las unidades de ósmosis inversa (OI) emplean una membrana semipermeable y una presión diferencial substancial para impulsar el agua a través de la membrana para alcanzar la mejora de los atributos de calidad química, microbiológica y de endotoxinas. El flujo de proceso consiste en el abastecimiento de agua, el agua producto (permeado) y el rechazo de agua (desperdicio). Pueden ser necesarias variaciones de configuración de pretratamiento y del sistema dependiendo de la fuente de agua, el desempeño deseado y su confiabilidad. Los cuidados asociados con el diseño y operación de las unidades de OI incluyen la sensibilidad del material de las membranas a las bacterias y a los agentes sanitizantes, la contaminación de las membranas, la integridad de las membranas, la integridad de los sellos y el volumen del agua de rechazo. Las fallas de membranas o de los sellos pueden dar por resultado la contaminación del agua producto. Los métodos de control consisten de un pretratamiento adecuado del agua, la selección apropiada de las membranas, las pruebas de integridad, diseños de las membranas tales como espirales para promover la acción de purga, sanitización periódica,</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>monitoreo de presiones diferenciales, conductividad, niveles de microorganismos, y carbono orgánico total.</p>		
<p>La configuración de las unidades de OI ofrece oportunidades de control mediante la expansión de un esquema simple a una etapa paralela, la etapa de rechazo, dos pasos y diseños combinados. Un ejemplo podría ser el uso de un diseño de dos pasos para mejorar la confiabilidad, la calidad y la eficiencia. Las unidades de OI pueden usarse solas o en combinación con unidades de desionización y electro-desionización para mejoras operacionales y de calidad.</p>		
<p>La ultrafiltración es otra tecnología que usa una membrana permeable, pero a diferencia de la OI ésta trabaja por separación mecánica en lugar de ósmosis. Debido a la capacidad de filtración de la membrana se reducen las impurezas macromoleculares y microbiológicas tales como las endotoxinas. Esta tecnología puede ser apropiada como un paso de purificación intermedio o final. Similar a la OI, el desempeño satisfactorio depende de otras operaciones unitarias del sistema y de su configuración.</p>		
<p>Las precauciones con esta tecnología incluyen la compatibilidad del material de la membrana con los agentes sanitizantes, la integridad de las membranas, la contaminación por partículas y microorganismos, la retención de contaminantes por el cartucho y la integridad del sello. Las medidas de control incluyen la sanitización, y los diseños capaces de enjuagar la superficie de la membrana, desafíos de integridad, cambios regulares de cartuchos, temperatura elevada del agua de alimentación y el monitoreo del carbono orgánico total y de la presión diferencial. En la operación es posible una flexibilidad adicional, basándose en la manera en que se configuran las unidades, esto es, configuraciones en serie o en paralelo. Se deberá tener cuidado para evitar condiciones de estancamiento de agua que podrían</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>promover el crecimiento de microorganismos en las unidades de respaldo o de soporte.</p>		
<p>Los filtros para retención microbiana (filtros de membrana) previenen el paso de microorganismos y de partículas muy pequeñas. Estos son empleados en los venteos de gases inertes y para filtración de aire comprimido usado en la regeneración de las unidades pulidoras de lechos mixtos de desionización. Debe vigilarse el bloqueo de los venteos del tanque por vapor de agua condensado, que puede causar un daño mecánico al tanque, y la concentración de microorganismos en la superficie del filtro de membrana, creando el potencial para la contaminación del tanque o del contenido de los desionizadores. Las medidas de control incluyen el uso de filtros hidrofóbicos y carcasas de filtros de venteo con chaqueta de calentamiento para prevenir la condensación de vapor. Son también recomendados como métodos de control la esterilización de la unidad previa a su uso inicial y periódicamente, así como el cambio regular de filtros.</p>		
<p>Los filtros de retención microbiana son incorporados algunas veces en el sistema de purificación o en la tubería de distribución. Esta aplicación debe ser cuidadosamente controlada debido a que, como se explicó anteriormente, estas unidades pueden convertirse en una fuente de contaminación microbiana. Existe el potencial para la liberación de microorganismos debido a una ruptura del filtro de membrana o como resultado del crecimiento microbiano.</p>		
<p>Pueden emplearse otros medios para controlar a los microorganismos en lugar de los filtros de membrana en las secciones de purificación y distribución de los sistemas de agua. Los filtros que pretendan ser de retención microbiana deberán ser sanitizados y hacerles</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>una prueba de integridad antes de su uso inicial y probarlos posteriormente a intervalos apropiados.</p>		
<p>Los medios filtrantes cargados positivamente reducen los niveles de endotoxina mediante la atracción electrostática y la adsorción. Su aplicación puede consistir en una operación unitaria o relacionada al sistema de distribución dependiendo de los requisitos de control microbiano. Los medios filtrantes que retienen microorganismos requieren los mismos cuidados y controles indicados en el párrafo anterior, estos incluyen la velocidad de flujo, la integridad y sello de la membrana y la capacidad de retención, que puede ser afectada por el desarrollo de una potencial carga finita sobre el filtro. Las medidas de control incluyen el monitoreo de la presión diferencial y los niveles de endotoxina, la determinación del tamaño adecuado, las pruebas de integridad, y la configuración de las unidades para controlar las posibles rupturas.</p>		
<p>Las unidades de destilación llevan a cabo la purificación química y microbiológica a través de la vaporización térmica y su condensación. Están disponibles una variedad de diseños incluyendo las de simple efecto, múltiple efecto, y de compresión de vapor. Las últimas dos configuraciones normalmente son usadas en sistemas grandes debido a su capacidad de generación y eficiencia.</p>		
<p>Los sistemas de agua destilada pueden requerir de controles menos rigurosos de calidad de agua de alimentación que los sistemas de membrana. Las precauciones con esta tecnología incluyen el arrastre de impurezas, la inundación del evaporador, el agua estancada, los diseños de sello de la bomba y el compresor, y la variación de conductividad (calidad) durante el arranque y la operación. Los métodos de control consisten en: la eliminación confiable de vapor de agua, indicativos visuales o automáticos de niveles altos de agua, el uso de bombas y compresores</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>sanitarios, drenaje adecuado, control de la purga y el uso de un sensor de conductividad en línea con controles para la desviación automática de agua de calidad inaceptable al drenaje de desperdicio.</p>		
<p>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, para minimizar la corrosión, para ayudar en el uso de la sanitización química de los tanques y para salvaguardar la integridad mecánica. Estas consideraciones podrían incluir el uso de tanques cerrados con superficies lisas y la habilidad de rociar la parte superior del tanque. Esto minimiza la corrosión y el desarrollo de biocapas y ayuda en la sanitización térmica o química.</p>		
<p>Los tanques de almacenamiento requieren de venteo para compensar la dinámica de cambiar niveles de agua. Esto se puede lograr con un filtro de membrana de retención microbiana acoplado a una conexión para venteo atmosférico, puede utilizarse alternativamente un sistema de presurización y venteo automático de gas comprimido filtrado.</p>		
<p>Los discos de ruptura equipados con un dispositivo de alarma de ruptura sirven como una protección adicional de la integridad mecánica del tanque.</p>		
<p>Sistema de distribución. 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. La experiencia ha demostrado que los sistemas con recirculación son más fáciles de mantener.</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
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 tal 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.		
En los sistemas de distribución a temperatura ambiente, deberá ejercerse un cuidado particular para evitar áreas con cavidades y proveer un drenado completo. El agua que haya salido del circuito no deberá regresar al sistema. El diseño del sistema deberá incluir la colocación de válvulas de muestreo en el tanque de almacenamiento y en otros sitios tales como la línea de retorno del sistema de recirculación de agua. Los sitios primarios de muestreo de agua deberán ser las válvulas que entregan agua al punto de uso. Las conexiones directas a los procesos o equipo auxiliar deberán estar diseñadas para prevenir un contraflujo al sistema de agua controlado. El sistema de distribución deberá permitir la sanitización para control de microorganismos.		
El sistema deberá operarse continuamente en condiciones de autosanitización o sanitizarlo periódicamente.		
INSTALACIÓN, MATERIALES DE CONSTRUCCIÓN Y SELECCIÓN DE COMPONENTES		
Las técnicas de instalación son importantes debido a que pueden afectar la integridad mecánica, corrosiva y sanitaria del sistema. La posición de instalación de las válvulas debe promover el drenaje por gravedad. Los soportes de la tubería deberán proporcionar las		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>pendientes apropiadas para el drenaje y deberán estar diseñadas 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 una calidad aceptable de las soldaduras. El seguimiento a los procesos de limpieza y pasivación es importante 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 (soldarse) y también requieren de superficies internas uniformes y lisas. Los adhesivos deberán evitarse debido al potencial de huecos y de reacciones químicas.</p>		
<p>Los métodos mecánicos de ensamble, tales como el ajuste con pestaña requieren cuidado para evitar la creación de vástagos, hendiduras, penetraciones y huecos.</p>		
<p>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.</p>		
<p>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</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
utilicen sustancias químicas o aditivos para limpiar, controlar, o sanitizar el sistema, deberán utilizarse materiales resistentes a estos químicos o aditivos.		
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 ensamblajes que requieran sellos, empaques, diafragmas, medios filtrantes, y membranas no deberán utilizar materiales que permitan la posibilidad de extractables, desprendimiento y actividad microbiana.		
Los materiales de aislamiento expuestos a superficies de acero inoxidable deben ser libres de cloruros para evitar el fenómeno de corrosión por cuarteadura tensionante que puede provocar la contaminación del sistema y la destrucción de tanques y componentes críticos del sistema.		
Las especificaciones son importantes para asegurar la selección adecuada de los materiales y sirven como una referencia para la calificación y mantenimiento del sistema. Información tal como el número de colada del acero inoxidable, y los informes de composición, clasificación y las capacidades de manejo de materiales para sustancias no metálicas deberá ser revisada para verificar su aptitud y retenida para referencia.		
La selección de componentes (equipo auxiliar) deberá hacerse con la seguridad de que no representen una fuente de contaminación. Los intercambiadores de calor deben ser de diseño de doble tubo o de tubo concéntrico. Estos deberán incluir un monitoreo de la		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
presión diferencial o utilizar un medio de transferencia de calor de igual o mejor calidad para evitar los problemas que las fugas puedan causar.		
Las bombas deben ser de diseño sanitario con sellos que prevengan la contaminación del agua.		
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 mueven dentro y fuera del área de flujo (por ejemplo, bola, tapón, esclusa, globo).		
SANITIZACIÓN		
El control microbiológico en un sistema de agua se alcanza principalmente a través de prácticas de sanitización. Los sistemas pueden ser sanitizados usando medios térmicos o químicos. También puede utilizarse luz ultravioleta en línea a una longitud de onda de 254 nm para "sanitizar" continuamente el agua en el sistema.		
El enfoque térmico a la sanitización del sistema incluye la circulación periódica o continua de agua caliente y la utilización de vapor. Estas técnicas están limitadas a sistemas que son compatibles con la alta temperatura necesaria para alcanzar la sanitización tales como acero inoxidable y algunas formulaciones de polímeros. Aún cuando los métodos térmicos controlan el desarrollo de biocapas, estos no son efectivos para eliminar biocapas establecidas.		
Los métodos químicos, cuando son compatibles, pueden ser usados sobre una amplia variedad de materiales de construcción. Estos métodos emplean típicamente agentes oxidantes tales como compuestos halogenados, peróxido de hidrógeno, ozono, o ácido peracético.		
Los compuestos halogenados son sanitizantes efectivos pero son difíciles de enjuagar del sistema y tienden a		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>dejar la biocapa intacta. Los compuestos tales como peróxido de hidrógeno, ozono y ácido peracético, oxidan a la bacteria y a la biocapa formando peróxidos reactivos y radicales libres (notablemente radicales hidroxilo). La corta vida media de estos compuestos, particularmente el ozono, pueden requerir que deba añadirse continuamente durante el proceso de sanitización. El peróxido de hidrógeno y el ozono se degradan rápidamente en agua y oxígeno, el ácido peracético se degrada a ácido acético en la presencia de luz ultravioleta.</p>		
<p>La luz ultravioleta impacta en el desarrollo de biocapas mediante la reducción de la velocidad de colonización de microbios nuevos en el sistema; sin embargo, es sólo parcialmente efectivo contra microorganismos planctónicos. Sola, la luz ultravioleta no es una herramienta efectiva debido a que no elimina las biocapas existentes. Sin embargo, cuando se acopla con las tecnologías de sanitización térmica o química convencionales puede prolongar los intervalos entre sanitizaciones del sistema.</p>		
<p>El uso de luz ultravioleta también facilita la degradación del peróxido de hidrógeno y del ozono.</p>		
<p>Los pasos de sanitización requieren de validación para demostrar la capacidad de reducción y para mantener la contaminación microbiológica a niveles aceptables. La validación de los métodos térmicos deberá incluir un estudio de distribución de calor para demostrar que se ha alcanzado la temperatura de sanitización en todo el sistema. La utilización de métodos químicos requiere una demostración de que las concentraciones de sustancias químicas a lo largo del sistema son adecuadas. Además debe demostrarse que al término del proceso de sanitización, se realiza una remoción efectiva de los residuos químicos. Este proceso debe ser validado.</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La frecuencia de sanitización generalmente esta dictada por los resultados del monitoreo del sistema. Las conclusiones derivadas del análisis de tendencias de los datos microbiológicos deberán ser utilizadas como el mecanismo de alerta para el mantenimiento del sistema. Deberá ser establecida la frecuencia de sanitización de manera tal que el sistema opere en un estado de control microbiológico y no exceda los niveles de alerta.</p>		
OPERACIÓN, MANTENIMIENTO Y CONTROL		
<p>Deberá establecerse un programa de mantenimiento preventivo para asegurar que el sistema de agua permanece en un estado de control. El programa deberá incluir:</p>		
<p>Los procedimientos para operar el sistema,</p>		
<p>Los programas de monitoreo para los atributos críticos de calidad y las condiciones de operación incluyendo la calibración de los instrumentos críticos,</p>		
<p>El programa de sanitización periódica,</p>		
<p>El mantenimiento preventivo de componentes, y</p>		
<p>El control de cambios al sistema mecánico y a las condiciones de operación.</p>		
<p>Procedimientos de operación. Deberán estar por escrito 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.</p>		
<p>Programa de monitoreo. Las variables críticas de calidad y los parámetros de operación deberán ser documentados y monitoreados. El programa deberá incluir una combinación de sensores en línea o registradores (por ejemplo, un medidor de conductividad y su registro) y de documentación</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>manual de los parámetros operacionales (tales como la caída de presión del filtro de carbón) y las pruebas de laboratorio (por ejemplo, cuenta microbiológica total). Deberá incluirse la frecuencia de muestreo, el requisito de evaluar los resultados de prueba y la necesidad de iniciar una acción correctiva.</p>		
<p>Sanitización. Es necesario establecer el método y la periodicidad de la sanitización dependiendo del diseño del sistema y de las unidades de operación seleccionadas, para mantener el sistema en un estado de control microbiológico. Las tecnologías para sanitización fueron descritas anteriormente.</p>		
<p>Mantenimiento preventivo. Deberá existir un programa de mantenimiento preventivo. Éste, establecerá el mantenimiento preventivo que debe realizarse, la frecuencia del trabajo de mantenimiento y cómo deberá documentarse el trabajo.</p>		
<p>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 los diagramas afectados, los manuales y los procedimientos.</p>		
CONSIDERACIONES DE MUESTREO		
<p>Los sistemas de agua 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.</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>El plan de muestreo deberá tomar en consideración las especificaciones del agua que está siendo muestreada. Por ejemplo, en los sistemas de agua para inyección, debido a sus mayores requisitos microbiológicos, deberá requerir una frecuencia de muestreo más rigurosa. Cuando se muestreen sistemas de agua deberá tenerse especial cuidado para asegurarse que la muestra es representativa. 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 deberán analizarse inmediatamente o protegerse apropiadamente para preservar la muestra hasta que pueda comenzar el análisis. Las muestras de agua cruda son solamente indicativas de la concentración de microorganismos planctónicos (flotación libre) presentes en el sistema. Los microorganismos bénticos (adheridos), presentes como biocapas, se encuentran generalmente en un número mayor y constituyen una fuente importante de la población planctónica. Los microorganismos en las biocapas representan una fuente continua de contaminación y son difíciles de muestrear y cuantificar. Consecuentemente, la población planctónica es usada como un indicador del nivel de contaminación del sistema y es la base para los <i>niveles de alerta</i> del sistema. La aparición consistente de niveles elevados de microorganismos planctónicos es generalmente un indicador de un desarrollo de biocapas avanzadas que necesitan una acción correctiva. El control del sistema y la sanitización son claves para mantener bajo control la formación de biocapas y de la consecuente población planctónica.</p>		

*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.