

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



PROPUESTA DE GARANTÍA DE VALIDEZ Y CALIDAD EN LA DETERMINACIÓN DE  
COBRE Y SULFATO EN AGUA PURIFICADA UTILIZANDO ESPECTROFOTOMETRÍA  
VISIBLE EN UN LABORATORIO DE PRODUCCIÓN

TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD DIPLOMADO DE ESPECIALIZACIÓN

PRESENTADO POR

YOSELIN ABIGAIL BENITEZ AMAYA

PARA OPTAR AL GRADO DE

LICENCIADA EN QUÍMICA Y FARMACIA

MARZO, 2025

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMÉRICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO JUAN ROSA QUINTANILLA

SECRETARIO GENERAL

LICENCIADO PEDRO ROSALIO ESCOBAR CASTANEDA

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

DECANA

MAESTRA NANCY ZULEYMA GONZALEZ SOSA

SECRETARIA

LICENCIADA EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCIÓN GENERAL DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL (AD HONOREM)

MAESTRA KATIA LISSETTE MARTÍNEZ DE PALACIOS

TRIBUNAL EVALUADOR

ASESORAS DE ÁREA DE INDUSTRIA FARMACÉUTICA, COSMÉTICOS, VETERINARIA  
Y PRODUCTOS AFINES

LICENCIADA ARIANA LISSETTE GARCÍA DE VENTURA

MAESTRA ROSA MIRIAN RIVAS DE LARA

TUTOR

LICENCIADO HENRY ALFREDO HERNÁNDEZ CONTRERAS

## **AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIA**

A lo largo de este arduo camino académico, he contado con el apoyo incondicional de personas a quienes quiero expresar mi más profundo agradecimiento.

A mi mamá, por su amor, paciencia y sabios consejos. Has sido mi guía y mi fuente de fortaleza en los momentos más difíciles. Gracias por creer en mí y por darme siempre el ánimo necesario para seguir adelante.

A mi papá, por enseñarme el valor del esfuerzo y la perseverancia. Su ejemplo de dedicación y apoyo constante han sido fundamentales para que llegue hasta aquí. Gracias por estar siempre a mi lado y por inspirarme a dar lo mejor de mí.

A mis hermanos, han sido un soporte invaluable, llenando mi vida de momentos de alegría y distracción que me ayudaron a mantener el equilibrio durante este proceso.

A mi pareja, por estar a mi lado en cada paso de este recorrido. Gracias por tu amor, comprensión y por ser mi refugio en los momentos de estrés y dificultad. Tu apoyo ha sido crucial para alcanzar esta meta, y estoy profundamente agradecida por todo lo que hemos compartido durante este tiempo.

# ÍNDICE GENERAL

Pág. N°

## ABREVIATURAS

## RESUMEN

## CAPITULO I

### 1.0 INTRODUCCIÓN 13

## CAPITULO II

### 2.0 OBJETIVOS 15

## CAPITULO III

3.0 MARCO TEORICO	17
3.1 El agua.	17
3.2 Analitos de interés.	19
3.3 Propuesta de un sistema de gestión de calidad.	19
3.3.3 Manual de calidad.	22
3.4 Buenas Prácticas de Manufactura.	23
3.5 Producción de Agua Purificada (AP) para uso farmacéutico.	23
3.6 Muestreo.	26
3.7 Validación del método.	28
3.8 Protocolo de validación.	28
3.9 Método de detección. (13)	29

## CAPITULO IV

### 4.0 RESULTADOS 32

4.1 Manual de calidad.	32
4.2 Guía de buenas prácticas de manufactura.	42
4.3 Protocolos para la calificación del sistema de agua.	63
4.4 Muestreo.	82
4.5 Reporte de análisis	89
4.6 Especificaciones de MP Agua purificada.	91
4.7 Procedimiento de análisis.	93
4.8 Instructivo de Trabajo para uso de espectrofotómetro.	98
4.9 Propuesta de validación de método analítico	104
4.10 Mejora Continua.	140

**CAPITULO V**

<b>2.3 CONCLUSIONES</b>	<b>146</b>
-------------------------	------------

**CAPITULO VI**

<b>6.0 RECOMENDACIONES.</b>	<b>148</b>
-----------------------------	------------

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.**

**ANEXOS**

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura N°</b>		<b>Pág. N°</b>
1	Diagrama de sistema de agua purificada grado farmacéutico	27

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°		Pág. N°
1	Límites máximos permisibles para Sulfatos y cobre en agua de consumo humano	18

## ÍNDICE DE ANEXOS

### Anexo N°

- 1 Espectrofotómetro HACH DR 2700
- 2 Espectrofotómetro Orion AqueaMate
- 3 Kit de calibración
- 4 Libro de validación de métodos en análisis químico cuantitativo

## **ABREVIATURAS, SIGLAS USADAS Y GLOSARIO**

DNM: Dirección Nacional de Medicamento

AP: Agua Purificada

RTS: Reglamento Técnico Salvadoreño

RTCA: Reglamento Técnico Centro Americano.

ISO: International Organization for Standardization.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura.

ITB: Instructivo de Trabajo.

FDA: La Administración de Alimentos y Medicamentos.

## **RESUMEN**

En este trabajo se abordó la Garantía y Validez en la determinación de cobre y sulfatos en agua purificada para uso farmacéutico, enfocado en asegurar la calidad del agua utilizada en la producción de medicamentos. El objetivo principal fue garantizar que el agua cumpla con los estándares establecidos por las normativas vigentes.

La metodología incluyó la revisión bibliográfica de las normativas y estándares de calidad, la implementación de un sistema de gestión de calidad basado en las directrices del ente regulador en el país, la Dirección Nacional de Medicamentos, y la aplicación de Buenas Prácticas de Manufactura. Se desarrollaron y validaron protocolos para la toma de muestras y análisis de cobre y sulfatos, considerando aspectos críticos como el control fisicoquímico.

Para garantizar la validez y calidad de los resultados en la determinación de Cobre y Sulfato en agua purificada de uso farmacéutico, es fundamental implementar un enfoque integral que permita asegurar el cumplimiento de las normativas vigentes, la precisión y reproducibilidad de los resultados, por lo que se recomienda que el laboratorio implemente un sistema de gestión.

## **CAPITULO I**

## **1.0 INTRODUCCIÓN**

El agua purificada (AP) desempeña un papel crucial en la industria farmacéutica, especialmente en la preparación de productos que requieren una calidad de agua superior a la del agua potable, en particular se utiliza en la producción de Jarabes y otros medicamentos destinados al consumo humano; la calidad del agua purificada es esencial para garantizar la seguridad y eficacia de los productos. Cualquier contaminante podría afectar a los consumidores, para minimizar estos riesgos se presenta una propuesta de garantía de validez y calidad en la determinación de Cobre y Sulfato en agua purificada de uso farmacéutico donde implementaremos un sólido Sistema de Calidad que integre las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y Buenas Prácticas de Documentación (BPD) para garantizar la trazabilidad de los procesos y la integridad de los datos, dando cumplimiento a las directrices establecidas por las autoridades regulatorias; así mismo, se evaluarán los parámetros de desempeño de precisión y reproducibilidad de los métodos analíticos para garantizar la determinación de los niveles de Cobre y Sulfato en el agua purificada, utilizando los espectrofotómetros Orion Aquamate 7100 y el DR 2700 que serán las herramientas clave para obtener datos confiables de las muestras. Esta propuesta busca elevar los estándares de calidad en la producción farmacéutica al garantizar la pureza y validez del agua mediante determinaciones analíticas en beneficio de los consumidores, así mismo pretende ser una guía para estudiantes, docentes y entidades que deseen conocer y ampliar sus conocimientos. Este trabajo será realizado en un laboratorio de producción en las fechas comprendidas desde el mes de octubre de 2023 hasta el mes de abril de 2024

## **CAPITULO II**

## **2.0 OBJETIVOS**

### **2.1 General.**

Proponer las acciones que garanticen la validez en la determinación de Cobre y Sulfato en agua purificada utilizando espectrofotometría visible en un laboratorio de producción.

### **2.2 Específicos.**

- 2.2.1 Garantizar que el laboratorio cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Laboratorio establecidas por la Dirección Nacional de Medicamentos mediante el cumplimiento del Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica.
- 2.2.2 Establecer por medio de procedimientos estándares de operación, los controles de calidad desde la toma de muestras y análisis para minimizar la probabilidad de errores en los resultados finales.
- 2.2.3 Asegurar que los resultados de la determinación de Cobre y Sulfatos en agua purificada son precisos y reproducibles por medio de la validación del método.
- 2.2.4 Establecer un sistema de mejora continua para identificar oportunidades de mejora en los procesos y procedimientos de laboratorio.
- 2.2.5 Verificar que el agua purificada cumpla con los parámetros de Cobre y Sulfato para uso farmacéutico.

## **CAPITULO III**

### 3.0 MARCO TEORICO

#### 3.1 El agua.

El agua es la sustancia más ampliamente usada, como materia prima o material de partida en la producción, procesamiento y formulación de productos farmacéuticos. Tiene propiedades químicas únicas gracias a su polaridad y sus enlaces de hidrogeno. Esto significa que es capaz de disolver, absorber o suspender a diferentes componentes. Esto incluye contaminantes que pueden presentar peligro ya sea en sí mismo o por su reacción con sustancias prevista, resultando en peligros para la salud.<sup>1</sup>

Según sea la vía de administración de los productos farmacéuticos es crucial asegurar diferentes estándares de calidad del agua. Por tanto, es importante someter a procesos y controles de calidad para minimizar los riesgos de contaminación fisicoquímicos o microbiológicos. De esta manera, garantizamos que los productos farmacéuticos cumplan con las especificaciones correspondientes al grado de calidad requerido.

##### 3.1.1 Agua purificada.

El agua purificada (AP), será prepara a partir de una fuente de agua potable con calidad mínima de suministro, debe cumplir con las especificaciones de la farmacopea en cuanto a pureza química y microbiológica y debe protegérsela de posible proliferación microbiana y recontaminación<sup>1</sup>. Esta agua se emplea como excipiente en las producciones de preparaciones no parentales y en otras aplicaciones farmacéuticas como la limpieza de equipos y contaminantes que entran en contacto con el producto no parental.<sup>2</sup>

##### 3.1.2 Contaminantes del agua.

El agua puede contener sustancias químicas contaminantes que representa un riesgo potencial para la salud. Estas sustancias tienen diversas fuentes de origen y se clasifican en orgánicas como las grasas, carbohidratos, proteínas y detergentes, así como inorgánicas, que incluyen sales minerales, ácidos, álcalis, metales pesados y detergentes tóxicos, entre otros. Dentro de los contaminantes minerales presentes en el agua, se destacan el calcio, magnesio, potasio, bicarbonatos, sodio, cloruros y sulfatos.<sup>3</sup>

Una de las mayores problemáticas del agua es la contaminación por metales pesados esta se da mayoritariamente por actividades humanas como lo pueden ser la minera u otras actividades industriales. Entre los metales pesado pueden encontrar en las fuentes hídricas se incluyen el aluminio (Al), berilio (Be), cobre (Cu), mercurio (Hg), plomo (Pb), entre otros <sup>4</sup>. En esta propuesta de garantía de validez y calidad en las determinaciones, nos centraremos en el cobre y los sulfatos como nuestra matriz de interés.

### 3.1.3 Requisitos de calidad para el agua purificada para la determinación de cobre y sulfatos.

El Salvador tiene como ente regulador a la Dirección Nacional de Medicamentos y esta establece los límites permisibles de los parámetros microbiológicos, físicos, químicos y radiológicos que debe cumplir el agua de consumo humano a través de su Reglamento Técnico Salvadoreños RTS 13.02.01:14.

Para nuestra matriz de interés presentamos la siguiente tabla con los limites máximo permisible (mg/mL) para los sulfatos y el cobre.

**Tabla N° 1.** Límites máximos permisibles para Sulfatos y cobre en agua de consumo humano.

Parámetros	Límite Máximo Permisible (mg/mL)
Fisicoquímicos	
Sulfatos	250.0
Metales	
Cobre	2.0

Fuente: Elaboración propia basada en RTS 13.02.01:14

### **3.2 Analitos de interés.**

#### 3.2.1 Cobre.

El cobre es un metal de gran importancia en la calidad del agua potable, dado que es vital para la vida humana, pero su presencia en concentraciones elevadas puede resultar perjudicial para la salud. La presencia de cobre en el agua puede deberse tanto a causas naturales como antropogénicas. Concentraciones excesivas de cobre en el agua pueden ocasionar problemas de sabor y color. Este metal se presenta principalmente en forma de sobre libre ( $\text{Cu}^{++}$ ), y gran parte se encuentra en forma de complejos formados con diversos ligandos.<sup>5</sup>

#### 3.2.2 Sulfatos.

La presencia de sulfatos en el agua puede originarse tanto por el contacto con terrenos ricos en yeso como por la contaminación con aguas residuales industriales. El ion sulfato tiene la capacidad de unirse con el sodio o el magnesio para formar sulfatos de sodio y/o magnesio, los cuales en concentraciones elevadas pueden causar efectos laxantes en personas. Además, la formación de aguas duras debido a la presencia de sulfatos puede comprometer el funcionamiento y la vida útil de los equipos.<sup>6</sup>

### **3.3 Propuesta de un sistema de gestión de calidad.**

#### 3.3.1 Calidad.

La norma ISO 9000:2015 define la calidad como “Una organización orientada a la calidad promueve una cultura que da como resultado comportamientos, actitudes, actividades y procesos para proporcionar valor mediante el cumplimiento de las necesidades de los clientes y otras partes interesadas pertinentes”.

El Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA11.03.42:07) define calidad como la naturaleza esencial de un producto y la totalidad de sus atributos y propiedades, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destina.

Por tanto, podemos decir que en el ámbito farmacéutico la calidad es un pilar fundamental para el diseño, producción y análisis de los productos farmacéuticos ya que se debe asegurar el cumplimiento riguroso de los procesos y parámetros establecidos, garantizando así que cada medicamento cumpla con los requisitos destinados a satisfacer las necesidades de los clientes como

de las entidades regulatorias. Este compromiso con la calidad es fundamental para asegurar la eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos.

### 3.3.2 Sistema de gestión de la calidad.

Un sistema de gestión de la calidad comprende las actividades en las cuales una organización identifica los objetivos, determina los procesos y recursos requeridos para lograr los resultados deseados, también gestiona los procesos que interactúan y permiten a la alta dirección optimizar el uso de los recursos, así mismo proporciona los medios para identificar las acciones para abordar situaciones previstas o no prevista en los procesos.

El enfoque principal de la gestión de la calidad es cumplir los requisitos del cliente para ello la organización debe establecer, implementar, mantener y mejorar continuamente, por lo que según la norma ISO 9001 debe:

- Determinar las entradas requeridas y las salidas esperadas de estos procesos.
- Determinar la secuencia e interacción de estos procesos.
- Determinar y aplicar los criterios y los métodos necesarios para asegurarse de la operación eficaz y control de los procesos.
- Determinar los recursos necesarios para estos procesos y asegurarse de su disponibilidad.
- Asignar las responsabilidades y autoridades para estos procesos.
- Abordar riesgos y oportunidades.
- Evaluar estos procesos e implementar cualquier cambio necesario para asegurar que estos procesos logren los resultados previstos.
- Mejorar los procesos y el sistema de gestión de la calidad.

Para dar cumplimiento a estos requisitos de calidad la organización debe documentar esta información, conservarla y resguardarla para tener la confianza de que los procesos fueron realizados según lo planificados.

### 3.3.2.1 Política de calidad.

Es importante que la organización establezca, implemente y mantenga una política de calidad que sea adecuada para sus objetivos. Esta política debe reflejar el compromiso de cumplir con los requisitos aplicables y de buscar continuamente la mejora del sistema de gestión de la calidad. Además, es fundamental que esta política sea difundida a los miembros de la organización, este disponible y debidamente documentada.

### 3.3.2.2 Objetivos de la calidad.

Se deben establecer objetivos de la calidad para las funciones y procesos que intervienen en el sistema de gestión de la calidad. Estos objetivos deben ser coherentes con la política de calidad de la organización, medibles y estar alienados con los requisitos. Además, deben ser objeto de seguimiento, según sea necesario y comunicarse a todos los miembros de la organización. Es esencial que la organización mantenga esta información documentada para facilitar el seguimiento y la evaluación continua del progreso.

### 3.3.2.3 Control de calidad.

El control de calidad es parte de la gestión de la calidad orientada al cumplimiento de los requisitos de la calidad según la Norma ISO 9000.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como todas las medidas tomadas, incluyendo el establecimiento de especificaciones, muestro e informe de análisis, para asegurar que las materias primas, productos intermedios, materiales de envase y productos farmacéuticos terminados cumplan con las especificaciones establecidas para identidad, contenido, pureza y otras características.

Ambas definiciones se centran en las actividades para la identificación de los defectos y el dictamen del cumplimiento de los requisitos.

### 3.3.2.4 Aseguramiento de calidad.

La Norma ISO 9000 define el aseguramiento de la calidad como parte de la gestión de la calidad orientada a proporcionar confianza en que se cumplirán los requisitos de la calidad.

El objetivo del aseguramiento de la calidad es evitar defectos en los procesos y garantizar que se lleven a cabo de acuerdo con lo planificado. Este objetivo se logra mediante la implementación de medidas y procedimientos definidos que aseguran la consistencia en la ejecución de las actividades. De esta manera, se busca no solo detectar posibles problemas, sino también prevenir su ocurrencia, asegurando la calidad en cada etapa del proceso.

#### 3.3.2.5 Mejora de la calidad.

Las organizaciones exitosas se caracterizan por su enfoque constante en la mejora continua. Es importante que la organización identifique y priorice las oportunidades de mejora, tomando medidas necesarias para satisfacer las necesidades del cliente.

Estas deben incluir:

- Mejorar los productos y servicios para cumplir los requisitos, así como considerar las necesidades y expectativas futuras.
- Corregir, prevenir o reducir los efectos no deseados.
- Mejorar el desempeño y la eficacia del sistema de gestión de la calidad.

En caso de ocurrir un incumplimiento, lo identificaremos como una no conformidad y se debe reaccionar ante ella y cuando aplique se deben implementar acciones correctivas para rectificarla y controlarla, y abordando sus posibles consecuencias. Además, es crucial evaluar si es necesario establecer para eliminar la causa raíz y prevenir futuras ocurrencias. Todas estas medidas deben ser documentadas y conservadas como evidencia.<sup>7</sup>

#### 3.3.3 Manual de calidad.

El manual de calidad es el documento principal del Sistema de Gestión de la Calidad (SGC). Muestra un resumen del SGC de la organización y debe ser utilizado juntamente con el resto de los documentos del sistema como, por ejemplo, los procedimientos e instrucciones que derivan del propio manual.<sup>8</sup>

Debe contener la política de la calidad, estructuras organizativas, así como una breve explicación de los requisitos aplicables de la norma de referencia (ISO 9001). Este trabajo presenta una propuesta de Manual de calidad para abordar los requisitos del SGC.

### **3.4 Buenas Prácticas de Manufactura.**

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) son el conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad.<sup>2</sup>

La Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) aplica el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica. Para establecer los principios y directrices de las Buenas Prácticas de Manufactura que regulan todos los procedimientos involucrados en la manufactura de los productos farmacéuticos, en base a estos reglamentos se elaboró una guía de BPM enfocada en los procesos involucrados en la producción de (AP) de uso farmacéutico con el propósito de cumplir las BPM y así mismo dar cumplimiento a los requerimientos de la DNM.

Es fundamental que los laboratorios cuenten con las BPM para garantizar la calidad del agua utilizada en las aplicaciones farmacéuticas; para asegurar una producción confiable, es crucial que los sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua estén diseñados, instalados, puestos en marcha, validados y mantenidos.<sup>1</sup>

#### **3.4.1 Controles de calidad.**

Es fundamental para dar validez y asegurar los resultados establecer controles de calidad. Estos controles deben ejecutarse desde la calificación de los equipos involucrados en la producción, en la toma de las muestras y la determinación de los analitos de interés. Se implementan con la ayuda de procedimientos estandarizados de operación, así como protocolos que proporcionan guías a seguir para la realización de las actividades. Esto minimiza los errores y garantiza la obtención de datos confiables.

### **3.5 Producción de Agua Purificada (AP) para uso farmacéutico.**

Para la producción de agua purificada se debe seguir una secuencia de pasos de purificación adecuados para cumplir con las especificaciones requeridas y alcanzar el nivel de calidad para las aplicaciones específicas.

El informe 39 de la OMS establece que debe considerarse los siguientes requerimientos para la configuración de un sistema de agua purificada.

- La calidad del suministro y su variabilidad estacional;
- Las especificaciones de calidad de agua requerida;
- La secuencia de fases de purificación se requiere;
- El consumo de energía;
- El alcance de pre-tratamiento requerido para salvaguardar la fase de purificación final;
- Desempeño, optimización, incluyendo rendimiento y eficacia de cada fase del proceso de tratamiento.
- Puntos de muestreo apropiadamente localizados, diseñados de tal manera que eviten la contaminación potencia; y
- En cada fase del proceso se debe proveer instrumentación apropiada para medir parámetros como flujo, presión, temperatura, conductividad, pH y carbono orgánico total.

Así mismo establece que es importante considerar mecanismo de control microbiológico y sanitización ya que los sistemas de purificación son susceptibles a la contaminación microbiano, por tanto, se deben considerar las siguientes técnicas:

- Mantenimiento de un flujo continuo a través del equipo purificados de agua, en todo momento.
- Control de temperatura en el sistema, ya sea por ductos intercambiadores de calor o por placas de enfriamientos para reducir el riesgo de crecimiento microbiano.
- Suministro de desinfección ultravioleta.
- Selección de componentes para tratamiento de agua que puedan ser sanitizados térmicamente; y/o
- aplicación de sanitización química (incluyendo agentes como ozono).

### 3.5.1 Validación del sistema de agua purificada para uso farmacéutico.<sup>9</sup>

La validación de un sistema es garantizar que la producción de agua purificada cumple con calidad requerida, bajo condiciones específicas. La validación de un sistema consta de los siguientes apartados.

- Calificación de diseño (CD).
- Calificación de instalación (CI)
- Calificación de operación (CO).
- Calificación de desempeño (CE).

Para una validación satisfactoria y que dé cumplimiento a las BPM, se debe documentar los requerimientos para la validación utilizando por ejemplo un protocolo para darle el seguimiento apropiado. Para dar cumplimiento a ello se presenta un breve protocolo de validación de un sistema de AP de uso farmacéutico.

#### 3.5.1.1 Calificación de diseño (CD).<sup>9</sup>

En esta fase, se hace un estudio bibliográfico para definir los requerimientos del proceso, los especificadores y la descripción de los equipos para posteriormente elaborar los planos que muestren a detalle el sistema.

#### 3.5.1.2 Calificación de instalación (CI).<sup>9</sup>

Comprende una inspección física para asegurar que el sistema cumple con los dibujos y esquemas diseñados, así como las especificaciones requeridas, esto se hace mediante un protocolo que incluye las características técnicas detalladas.

#### 3.5.1.3 Calificación de operación (CO).<sup>9</sup>

Es la evaluación durante el proceso donde se verifica que el sistema o proceso funciona acorde a lo previsto.

#### 3.5.1.4 Calificación de desempeño.

En esta etapa de la validación se pretende verificar que el sistema es capaz de desempeñarse de forma consistente bajo las especificaciones requeridas en todas las etapas críticas de forma rutinaria.<sup>10</sup>

### **3.6 Muestreo.**

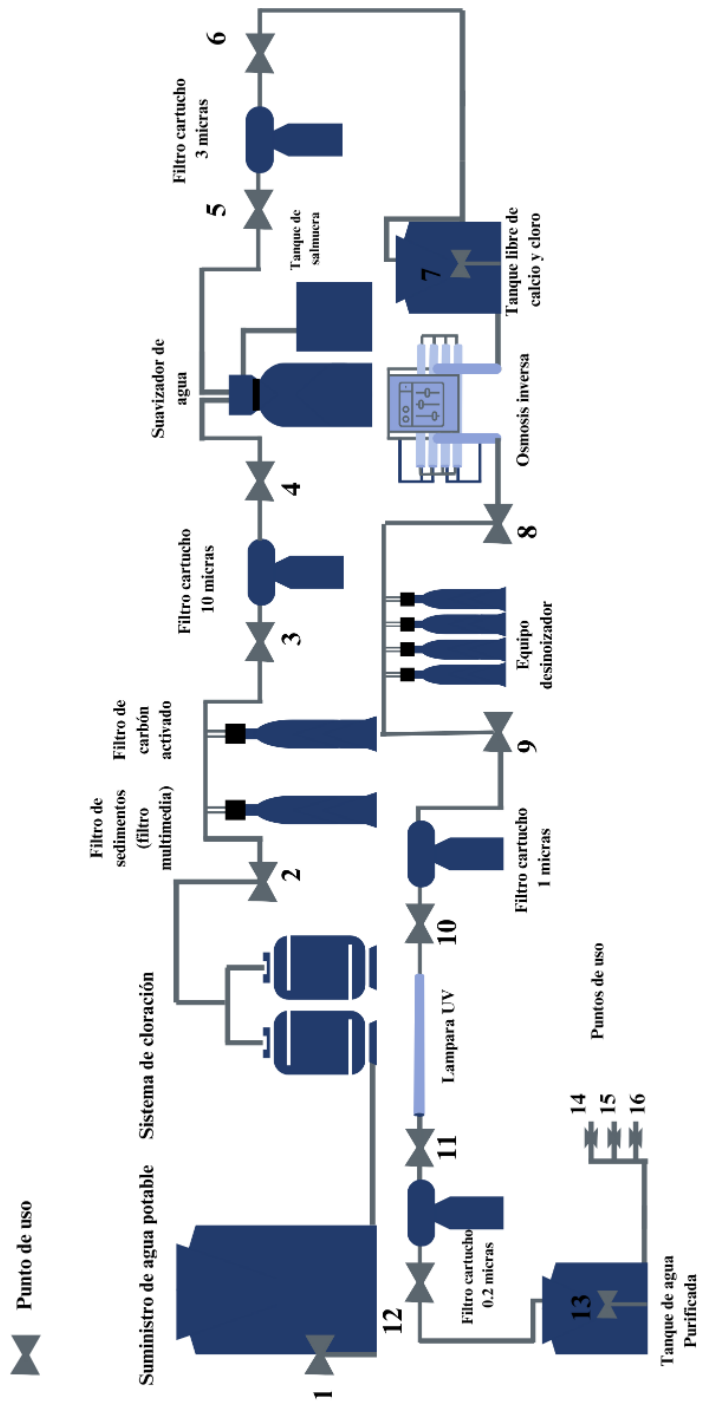
El muestreo tiene como objetivo coleccionar una porción de material que representa la composición verdadera de la muestra; por tanto, las calidades de los datos dependerán de los siguientes aspectos:

- Primeramente, se deben formular los objetivos del programa de muestreo.
- Se deben coleccionar muestras representativas.
- Se debe desarrollar un adecuado manejo y preservación de las muestras.
- Y, realizar un adecuado programa de análisis.<sup>11</sup>

Con el fin de asegurar que el sistema cumple con los requisitos de calidad aceptable se deben monitorear con frecuencia. Se deben incluir los puntos críticos y los puntos de uso se deben muestrear todos los días para garantizar la calidad del agua que se está empleando en la producción de los productos farmacéuticos, para ello se debe contar con un plan de muestreo semanal y un diagrama con los puntos representativos de muestreo.

#### 3.6.1 Programa de muestreo.

El programa debe llevarse a cabo semanalmente, abarcando todos los puntos críticos distribuidos a lo largo de la semana, mientras que los puntos de uso deben ser muestreados diariamente.



**Figura N° 1.** Diagrama de Sistema de agua purificada grado farmacéutico.

Fuente: Elaboración propia basado en el capítulo <1231> USP-NF25

### 3.6.2 Toma de muestra.

Para esta investigación se tomará una muestra representativa del punto de uso 16 (PT16), siguiendo el instructivo de trabajo (ITB) de muestro de agua purificada para análisis fisicoquímico.

### 3.7 Validación del método.

La validación del método es un proceso fundamental que nos permite asegurar la validez de los resultados obtenidos en el análisis de una matriz de interés. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) define la validación como el “establecimiento de evidencia documental de que un proceso específico proporciona un alto grado de seguridad para obtener un producto/servicio que cumpla con sus especificaciones y atributos de calidad”.

En el ámbito farmacéutico, la importancia de contar con métodos validados radica en que los resultados generados se utilizan para tomar decisiones importantes, como autorización para la elaboración de un producto farmacéutico que requiera la conformidad de las materias primas que lo conforman, o la aprobación final de un producto terminado para su comercialización. En ese sentido, la validación del método para la determinación de cobre y sulfatos en el agua de uso farmacéutico es crucial para garantizar la precisión y confiabilidad de los resultados del análisis.

Esto se debe a que las altas concentraciones de estos analitos pueden afectar la formulación del producto al interactuar con alguna materia prima o puede afectar la salud del paciente.

Los parámetros que se analizarán en la validación de los métodos para la determinación de Cobre y sulfatos en agua purificada de uso farmacéutico por espectrofotómetro visible son: linealidad, exactitud, precisión, límite de cuantificación e incertidumbre.

### 3.8 Protocolo de validación.

Es un documento previo a la ejecución de la validación, donde se definen los parámetros de validación a evaluar, el alcance de la validación, y la manera en que se llevara a cabo experimentalmente la evaluación. Se presenta una propuesta de validación para método analitos.

### 3.9 Método de detección.<sup>12</sup>

Para el análisis de concentración de nuestros analitos de interés (Cobre y Sulfatos), se hace uso de espectrofotometría visible. La espectrofotometría se basa en la capacidad de las moléculas para absorber radiaciones, incluidas las del espectro visible. Las longitudes de onda que una molécula puede absorber están determinadas por su estructura atómica y las condiciones del entorno, como el pH, la temperatura, la fuerza iónica y la constante dieléctrica.

La región visible del espectro abarca desde los 400 hasta los 780 nanómetros, donde se percibe el color de una solución. Estas longitudes de onda corresponden a la luz que la solución transmite, no a la que absorbe. Por tanto, es importante utilizar la longitud de onda en la que la solución coloreada absorbe la luz.

Una de las unidades de medida en los espectrofotómetros es la transmitancia (T) que representa la relación entre la cantidad de luz que pasa a través de una muestra ( $I_t$ ) y la cantidad de luz incidente sobre ella ( $I_o$ ) y se presenta con la siguiente ecuación:

$$\% T = \frac{I_t}{I_o} * 100$$

Otra unidad empleada es la absorbancia (A), ella nos indica la cantidad de luz absorbida por la misma, y se define como el logaritmo de 1/T, en consecuencia, se representa la siguiente ecuación:

$$A = \log \frac{1}{T} = -\log T = -\log \frac{I_t}{I_o}$$

Cuando la intensidad incidente y la transmitida son iguales, la transmitancia es de 100% que indica que la muestra no absorbe a una determinada longitud de onda, por tanto, la absorbancia vale  $\log 1=0$

#### 3.9.1 Ley de Lambert-Beer.

Esta ley expresa la relación entre la absorbancia de luz monocromática de longitud de onda fija y la concentración de un cromóforo en solución. Esta ley se expresa en la siguiente ecuación:

$$A = \log \frac{I_t}{I_o} = \epsilon * c * L$$

Donde:

A = Absorbancia.

$I_t$  = Luz transmitida,

$I_o$  = Luz incidente.

$\epsilon$  = Coeficiente de extinción.

C = Concentración de la disolución

L = Longitud de la celda

La absorbancia de una solución es directamente proporcional con su concentración. En otras palabras, cuanto mayor sea el número de moléculas presentes, mayor será la interacción de la luz con ellas. Además, la absorbancia también está influenciada por la distancia que la luz recorre a través de la solución. Esto implica que cuanto mayor sea la distancia recorrida por la luz en la muestra, mayor será el número de moléculas con las que interactuara.

### 3.9.2 Equipos para la determinación de cobre y sulfato en agua purificada de uso farmacéutico

Se hará uso de dos equipos espectrofotómetros, para la determinación de cobre se empleará el espectrómetro Orion Aquamate 7100 Vis. Y para la determinación de sulfatos se hará uso del espectrofotómetro HACH DR 2700

#### 3.9.2.1 Espectrofotómetro DR 2700.

Es un espectrofotómetro VIS con un rango de longitud de onda de 400 a 900 nm. Ofrece lecturas de salida digitales en unidades de concentración directas, absorbancia o transmisión (%).<sup>13</sup>

#### 3.9.2.2 Espectrofotómetro Orion Aquamate 7100 Vis.

Este equipo mide el rango de longitudes de onda de 325 a 1100 nm con una lámpara de tungsteno-halógena. La lámpara de tungsteno halógena tiene un promedio de vida útil esperada de > 1000 horas.<sup>14</sup>

## **CAPITULO IV**

## **4.0 RESULTADOS**

### **4.1 Manual de calidad.**

Se elaboró un manual de calidad donde se establece un marco estandarizado de todos los procesos que se llevan a cabo dentro de un laboratorio farmacéutico con el objetivo de cumplir con los estándares de calidad y mejorar la satisfacción de los clientes. Este contiene la misión, visión, política de calidad, la estructura organizativa de la empresa, el sistema de gestión de calidad, gestión de recursos, control de documentos, procesos de producción, control de calidad, Gestión de riesgos, auditorías internas, acciones correctivas y preventivas, capacitación y desarrollo así como la mejora continua.

Laboratorio	Código:
	Versión:
PEO – Procedimiento Operativo Estándar	Fecha efectiva:
	Vigencia:
	Página 1 de 10

# MANUAL DE CALIDAD

Elaboro	Nombre	Firma y fecha
Reviso		
Autorizo		

Laboratorio	Código:
	Versión:
PEO – Procedimiento Operativo Estándar	Fecha efectiva:
	Vigencia:
	Página 2 de 10

## Contenido

1.0	Introducción.....	3
2.0	Política de Calidad.....	3
3.0	Organización.....	4
5.	Sistema de Gestión de Calidad (SGC).....	6
6.	Gestión de recursos.....	6
7.	Control de Documentos y Registros.....	7
8.	Procesos de Producción.....	8
9.	Control de Calidad.....	8
10.	Gestión de Riesgos,.....	9
11.	Auditorías Internas.....	9
12.	Acciones Correctivas y Preventivas.....	9
13.	Capacitación y Desarrollo,.....	10
14.	Mejora Continua.....	10
15.	Anexos.....	10

Laboratorio	Código:
	Versión:
PEO – Procedimiento Operativo Estándar	Fecha efectiva:
	Vigencia:
	Página 3 de 10

## 1.0 Introducción.

El presente Manual de Calidad establece los lineamientos y procedimientos para garantizar la calidad de los productos fabricados en el laboratorio farmacéutico “Laboratorio”. Este manual cumple con los estándares regulatorios y las mejores prácticas de la industria farmacéutica.

### Misión:

Liderar la industria farmacéutica mediante la fabricación y comercialización de productos seguros, eficaces y de alta calidad, contribuyendo a la salud de la sociedad.

### Visión:

Ser reconocidos como un referente de la industria farmacéutica, destacándonos por nuestro compromiso con la calidad y responsabilidad social, ofreciendo medicamentos innovadores al alcance de la sociedad.

## 2.0 Política de Calidad.

En “Laboratorio”, nuestro compromiso con la calidad es fundamental para el desarrollo, fabricación y comercialización de productos seguros, eficaces y de la mas alta calidad, por ello nos comprometemos en cumplir rigurosamente con todos los requisitos aplicables, tanto normativos como de cliente, garantizando las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

Además, implementamos controles de calidad estrictos en cada etapa del proceso, asegurando la trazabilidad y confiabilidad de nuestros productos. Nos apoyamos en la mejora continua y la innovación para optimizar nuestros procedimientos, fortaleciendo nuestra responsabilidad con la seguridad y satisfacción de quienes confían en nosotros.

Nuestro equipo está altamente capacitado y comprometido con la excelencia, promoviendo una cultura organizacional basada en la ética, la transparencia y el cumplimiento regulatorio.

Laboratorio	Código:
	Versión:
PEO – Procedimiento Operativo Estándar	Fecha efectiva:
	Vigencia:
	Página 4 de 10

Trabajamos con proveedores confiables y seguimos estándares internacionales, garantizando productos que cumplen con las expectativas del mercado.

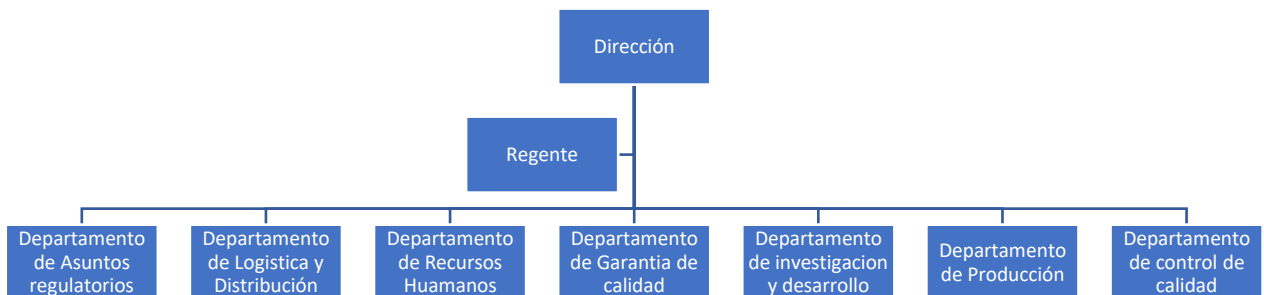
En Laboratorio la calidad no es solo un requisito, sino la base de nuestra filosofía empresarial.

X 

Yoselin Benitez  
Director de Laboratorio

### 3.0 Organización.

Se describe la estructura organización y el organigrama de la empresa, así con las responsabilidades de las áreas relacionadas con la calidad.



Laboratorio	Código:
	Versión:
PEO – Procedimiento Operativo Estándar	Fecha efectiva:
	Vigencia:
	Página 5 de 10

**Dirección:** Está a cargo de un equipo de liderazgo que establece la visión estratégica y las metas del laboratorio. Supervisa las operaciones y actividades asegurando el cumplimiento de las normativas vigentes.

**Regente:** Es el responsable de la gestión técnica y administrativa del laboratorio. Supervisa el cumplimiento de los procedimientos operativos estándar, así como el cumplimiento de las normativas vigentes.

**Departamento de Garantía de Calidad:** Se encarga de garantizar el cumplimiento de los estándares de calidad en todas las etapas de la producción, realizando controles de calidad de las materias primas, productos en proceso y productos terminados.

**Departamento de Investigación y Desarrollo (I+D):** Esta a cargo de la investigación y desarrollo de nuevos productos farmacéuticos, así como la mejora de los productos existentes en el catálogo del “Laboratorio”.

**Departamento de Producción:** Es el responsable de la fabricación de los productos farmacéuticos, siguiendo los procedimientos y normativas establecidas.

**Departamento de Control de Calidad:** Se encarga de llevar a cabo los análisis fisicoquímicos y microbiológicos para verificar la calidad de los productos y que estos cumplan con las especificaciones establecidas.

**Departamento de Asuntos Regulatorios:** Se encarga de gestionar las autorizaciones y registros sanitarios necesarios para la comercialización de los productos.

Laboratorio	Código:
	Versión:
PEO – Procedimiento Operativo Estándar	Fecha efectiva:
	Vigencia:
	Página 6 de 10

Departamento de Logística y Distribución: Es el encargado de gestionar la logística y distribución de los productos farmacéuticos, asegurando su almacenamiento, transporte y entrega segura y eficiente.

Departamento de Recursos Humanos y Administración: Es responsable de la gestión de talento humano, incluyendo contratación, capacitación y desarrollo personal. También se encarga de las funciones administrativas y financieras.

#### 5. Sistema de Gestión de Calidad (SGC)

Se debe proporcionar una visión general del sistema de gestión de calidad implementado.

#### 6. Gestión de recursos.

##### 6.1 Recursos Humanos.

El “Laboratorio” es responsable de proporcionar las políticas de contratación, capacitación y desarrollo de la persona. La selección del personal debe ser acorde a los requerimientos del puesto en todos los niveles, la capacitación deber ser periódica en los aspectos críticos que el puesto demande.

##### 6.2 Infraestructura.

El laboratorio cuenta con la infraestructura adecuada para la producción de medicamentos de uso humano.

El laboratorio para la producción de solidos cuenta con ventanas adecuadas, lámparas y difusores, paredes, techos, pisos con material liso, impermeable y con curvatura, control de temperatura y humedad relativa, espacios adecuados para la producción, áreas delimitas para prevenir la contaminación cruzada, posee sistema balanceado de presión negativa, toma de gases y fluidos identificados.

Laboratorio	Código:
	Versión:
PEO – Procedimiento Operativo Estándar	Fecha efectiva:
	Vigencia:
	Página 7 de 10

El laboratorio para la producción de líquidos cuenta con ventanas adecuadas, lámparas y difusores, paredes, techos, pisos con material liso, impermeable y con curvatura, control de temperatura y humedad relativa, espacios adecuados para la producción, áreas delimitadas para prevenir la contaminación cruzada, posee sistema balanceado de presión positiva, toma de gases y fluidos identificados.

Cuenta con un área de control de calidad fisicoquímico y microbiológico, así como un área de almacenamiento y distribución, un área de pesado con todos los requerimientos necesarios, el laboratorio posee oficinas con ventilación, y espacios adecuados para el personal.

### 6.3 Ambiente de trabajo.

El laboratorio velará por el cuidado de los factores físicos y ambientales que puedan incidir en el entorno de trabajo, garantizando la optimización de los recursos que protejan la salud y comodidad de los trabajadores.

## 7. Control de Documentos y Registros.

### 7.1. Control de Documentos.

El laboratorio cuenta con el procedimiento PEO-GC-001, para garantizar la emisión, revisión, aprobación y difusión de los documentos involucrados en el sistema de calidad.

Laboratorio	Código:
	Versión:
PEO – Procedimiento Operativo Estándar	Fecha efectiva:
	Vigencia:
	Página 8 de 10

## 7.2. Control de Registros.

El laboratorio cuenta con el procedimiento PEO-GC-002, para la identificación, almacenamiento, protección y disposición de los registros involucrados en el sistema de calidad.

## 8. Procesos de Producción.

### 8.1. Planificación de la Producción

El laboratorio cuenta con el procedimiento PEO-PLN-001 que detalla los procesos de planificación y control de la producción.

### 8.2. Validación de Procesos

El laboratorio cuenta con el PEO-VAL-001 que describe el procedimiento para la validación de los procesos de producción.

### 8.3. Control de Cambios

El laboratorio cuenta con el PEO-GC-003 el cual establece el procedimiento para gestionar los cambios en los procesos de producción.

## 9. Control de Calidad

### 9.1. Inspección y Pruebas

El laboratorio cuenta con el PEO-CC-001 que describe el procedimiento para la inspección y prueba de materias primas, productos intermedios y productos terminados.

Laboratorio	Código:
	Versión:
PEO – Procedimiento Operativo Estándar	Fecha efectiva:
	Vigencia:
	Página 9 de 10

## 9.2. Control de No Conformidades

El laboratorio cuenta con el PEO-GC-004 que establece el procedimiento para el control y gestión de productos no conformes.

## 10. Gestión de Riesgos,

### 10.1. Identificación de Riesgos

El laboratorio cuenta con el PEO-GC-005 que establece el procedimiento identificar riesgos en los procesos de la empresa.

### 10.2. Evaluación y Control de Riesgos

El laboratorio cuenta con el PEO-GC-006 que detalla lo procedimiento para evaluar y controlar los riesgos identificados.

## 11. Auditorías Internas

### 11.1. Planificación de Auditorías

El laboratorio cuenta con el PEO-GC-007 que establece el procedimiento para planificar y programar auditorías internas.

## 12. Acciones Correctivas y Preventivas.

### 12.1. Identificación de No Conformidades

El laboratorio cuenta con el procedimiento PEO-GC-008 que establece los lineamientos para identificar no conformidades.

Laboratorio	Código:
	Versión:
PEO – Procedimiento Operativo Estándar	Fecha efectiva:
	Vigencia:
	Página 10 de 10

## 12.2. Implementación de Acciones Correctivas y preventivas.

El laboratorio cuenta con el PEO-GC-009 que establece el procedimiento para la implementación de acciones correctivas y preventivas.

## 13. Capacitación y Desarrollo,

### 13.1. Identificación, Planificación y Ejecución de la Capacitación

El laboratorio cuenta con el PEO-RH-001 que establece los pasos a seguir para la identificación, planificación y ejecución de programas de capacitación.

## 14. Mejora Continua.

### 14.1. Identificación e implementación de Oportunidades de Mejora

El laboratorio cuenta con el PEO-GC-010 que establece los lineamientos identificar e implementar oportunidades de mejora en los procesos.

## 15. Anexos.

### 15.1. Formularios y Plantillas

Incluir formularios y plantillas relevantes para el SGC.

### 15.2. Referencias Normativas

Listar las normas y regulaciones aplicables a la empresa farmacéutica.

#### **4.2 Guía de buenas prácticas de manufactura.**

Tiene como objetivo fungir como el instrumento de evaluación de los criterios a seguir para cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura, para la elaboración de este la guía se tomó como base la guía del RTCA 11.03.42:07, el cual es el documento oficial para verificar el cumplimiento de las BPM por parte de la Autoridad Reguladora (DNM) de El Salvador; dicho documento se adaptó para el proceso de producción de agua purificada

Laboratorio	Código:	
	Versión:	
	Fecha de vigencia:	
	Páginas:	

Guia de verificación de Buenas Practicas de Manufactura para fabricación de Agua Purificada (AP) de uso farmaceutico

Elaboro	Firma / Fecha
Aprobo	Firma / Fecha

**1. Objetivo:** Establecer los criterios de evaluación a seguir para verificar el cumplimiento del RTCA 11.03.42:07 Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano.

**2. Alcance:** Aplica al Laboratorio

**3. Documentos a consultar:** El RTCA 11.03.42:07 Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano

**4. Responsable:** Auditores internos

**5. Glosario:**

**Criterio Crítico:** aquel que en atención a las recomendaciones de las Buenas Prácticas de Manufactura, afecta en forma grave e inadmisiblemente la calidad, seguridad de los productos y la seguridad de los trabajadores, en su interacción con los productos y procesos.

**Criterio Mayor:** aquel que en atención a las recomendaciones de las Buenas Prácticas de Manufactura, puede afectar en forma grave la calidad, seguridad de los productos y seguridad de los trabajadores, en su interacción con los productos y procesos.

**Criterio Menor:** aquel que en atención a las recomendaciones de las Buenas Prácticas de Manufactura, puede afectar en forma leve la calidad, seguridad de los productos y seguridad de los trabajadores, en su interacción con los productos y procesos.

**6. Participantes en la inspección:**

Firma / Fecha

**Responsable de la inspección:**

**Planta / Responsable de producción / de control de calidad**

**Requisitos generales**

Capitulo	Articulo	Título	CRITERIO	SI	NO	N/A
7		ORGANIZACIÓN Y PERSONAL				
7.1		ORGANIZACIÓN				
	7.1.1	¿Tiene el laboratorio fabricante organigramas genereales y especificos de cada uno de los departamentos, se encuentran actualizados y aprobados?	MAYOR			
		¿Existe independiencia de responsabilidades entre produccion y control de la calidad?	CRITICO			
	7.1.2	¿Cuenta con descripciones escritas de las funciones y responsabildiades de cada puesto incluido e el organigrama?	MAYOR			
7.2		PERSONAL				
	7.2.1	¿Dispone el laboratorio fabricante de personal con la calificacion y experiencia practica según el puesto asignado?	MAYOR			
	7.2.2	¿Las funciones asignadas a cada persona deben ser congruentes con el nivel de responsabilidad que asuma y que no constituyan un riesgo a la calidad del producto?	MAYOR			
	7.2.3	¿Las unidades de produccion control de caldiad, garantia de calidad e investigacion y desarrollo, estan a cargo de profesiones farmaceuticos o profesionales calificados?	CRITICO			
7.3		RESPONSABILIDAD DEL PERSONAL				
	7.3.2	Cumple el responsable de la Direccion de Control de Calidad con las siguientes responsabilidades:				
		a) Aprueba o rechaza, según proceda las materias primas, productos intermedios, a granel, terminado y material de acondicionamiento	MAYOR			
		b) Verifica que toda la documentación de un lote de producto terminado este completa.	MAYOR			
		c) Aprueba especificiones, instrucción de muestreo, metodos de analisis y otros procedimientos de control de calidad	MAYOR			

		d) Aprueba los analisis llevados a cabo por contrato a terceros	MAYOR			
		¿Lleva registros?	MAYOR			
		e) Vigila el mantenimiento del departamento, las instalacion y equipo.	MAYOR			
		f) Verifica que se efectuen las validaciones correspondientes a los procedimientos analiticos y de los equipos de control.	MAYOR			
		g) Asegura que se lleve acabo la capacitacion inicial y continua del personal de control de calidad y que dicha capacitacion se adapte a las necesidades	MAYOR			
		¿Se llevan registros?				
	7.3.3	Cumplen los responsables de produccion y control de calidad con las responsabilidad compartidas, las cuales son las siguientes:				
		a) Autorizan los procedimientos escritos y otros documentos, incluyendo sus modificaciones.	MAYOR			
		b) Vigilan y contolan las areas de producci3n.	MAYOR			
		c) Vigilan la higine de las instalaciones de las areas productivas	MAYOR			
		d) Validan los procesos, califican y calibran los equipos e instrumentos.	MAYOR			
		e) Aseguran la capacitacion del personal,	MAYOR			
		f) Participan en la selecci3n, evaluacion (aprobacion) y control de los proveedores de materiales, de equipo y otros involucrados en el proceso de produccion.	MAYOR			
		g) Aprueban y controlan la fabricacion de terceros.	MAYOR			
		h) establecen y controlan las condciones de almacenamiento de materiales y productos.	MAYOR			
		i) Conservan la documentaci3n	MAYOR			
		j) Vigilan el cumplimiento de las Buenas Practicas de Manufactura.	MAYOR			

		k) Inspeccionan, investigan y muestrean con el fin de controlar los factores que puedan afectar a la calidad.	MAYOR			
<b>7.4</b>		<b>CAPACITACIÓN.</b>				
	7.4.1	¿Cuenta con un procedimiento escrito de inducción general de buenas prácticas de manufactura para el personal de nuevo ingreso y es específica de acuerdo a sus funciones y atribuciones asignadas?	MAYOR			
		¿Se mantienen los registros?	MAYOR			
	7.4.2	¿Existe un programa escrito de capacitación continua en las buenas prácticas de manufactura, para todo el personal operativo?	MAYOR			
		¿Esta la capacitación acorde a las funciones propias de cada puesto?	MAYOR			
	7.4.3	¿Las capacitaciones se efectúan como mínimo dos veces al año?	MAYOR			
	7.4.4	¿Se realiza evaluación del programa de capacitación tomando en cuenta su ejecución y los resultados?	MAYOR			
		¿Existen registros?	MAYOR			
	7.4.5	¿Existe un procedimiento escrito para el ingreso de personas ajenas a las áreas de producción y control de calidad?	MAYOR			
<b>7.5</b>		<b>SALUD E HIGIENE DEL PERSONAL</b>				
	7.5.1	¿Todo el personal previo a ser contratado se somete a examen médico?	MAYOR			
		¿El laboratorio fabricante garantiza que el personal presente anualmente la certificación médica o su equivalente de acuerdo a la legislación del país?	MENOR			
		¿De acuerdo a las áreas de desempeño, el personal es sometido a exámenes médicos, al menos una vez al año?	MAYOR			
	7.5.6	En las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad existe la prohibición de:				

		Comer, beber, fumar, masticar, así como guardar comida, bebida, cigarrillos, medicamentos personales.	CRITICO			
		Utilizar maquillaje, joyas, relojes, telefonos celulares, radio localizadores, u otro elemento ajeno al area.	CRITICO			
		Llevar barba o bigote al descubierto durante la jornada de trabajo e los proceso de dispensado, produccion y subdivision.	CRITICO			
		¿Existe rotulos que indiquen tales prohibiciones?	MENOR			
	7.5.8	¿Cuenta el laboratorio con botiquin y area destinada a primero auxilios?	MENOR			
		<b>8. EDIFICIOS E INSTALACIONES</b>				
<b>8.1</b>		<b>GENERALIDADES</b>				
	8.1.1	¿Esta diseñado el edificio de tal manera que facilite la limpieza, mantenimieto y ejecucion apropiada de las operaciones?	INFORMATIVO			
	8.1.2	¿Se encuentran actualizados los planos y diagramas de las instalaciones y edificio?	INFORMATIVO			
	8.1.3	¿Existe fuentes de contaminacion ambiental en el area circundante al edificio? En caso afirmatico, ¿se adoptan medidas de resguardo?	MAYOR			
	8.1.4	¿Existen procedimientos, progrma y registros de mantenimiento realizado a las instlaciones y edificios?	MAYOR			
	8.1.5	¿Esta diseñado y equipado el edificio de tal forma que ofrezca la macima proteccion contral el ingreso de insectos y animales?	MAYOR			
	8.1.6	¿Esta diseñado el edificio, de tal manera que permita el flujo de matetiales, procesos y personas evitando la confusion, contamiación y errores?	CRITICO			
		¿Se supervisa el ingreso de personas ajenas a estas areas?	MAYOR			
		¿Estan las areas de acceso restringido debidamente delimitadas e identificadas?	MAYOR			
	8.1.7	¿Las areas de produccion, almacenamiento y control de calidad no se utilizan como areas de paso?	CRITICO			

		¿Los pasillos de circulación se encuentran libres de materiales, productos y equipo?	MAYOR			
	8.1.10	¿Los equipos y materiales están ubicados de forma que eviten el riesgo de confusión, contaminación cruzada y omisión entre los distintos productos y sus componentes en cualquiera de las operaciones de producción, control y almacenamiento?	CRITICO			
	8.1.11	¿Son las áreas de almacenamiento, producción y control de calidad exclusivas para el uso previsto y se mantienen libres de objetos y materiales extraños al proceso?	MAYOR			
	8.1.12	¿Las tuberías, artefactos luminosos, puntos de ventilación y otros servicios, están diseñados y ubicados, de tal forma que faciliten la limpieza?	MAYOR			
	8.1.13	¿Dispone el edificio de extintores adecuados a las áreas y se encuentran estos ubicados en lugares estratégicos?	MAYOR			
<b>8.6</b>		<b>AREA DE CONTROL DE CALIDAD</b>				
	8.6.1	¿Existe un área destinada para el laboratorio de control de calidad que se encuentra identificada y separada del área de producción?	CRITICO			
	8.6.2	El laboratorio de control de calidad tiene las siguientes condiciones:				
		¿Está diseñado de acuerdo a las operaciones que se realizan?	MAYOR			
		¿Tiene paredes lisas que faciliten su limpieza?	MAYOR			
		¿Tiene una campana de extracción para los vapores nocivos?	CRITICO			
		¿Tiene suficiente iluminación y ventilación?	MAYOR			
		cruzada?	MAYOR			
		¿Dispone de áreas de almacenamiento para las muestras, reactivos, archivos y patrones referencia, de acuerdo a las especificaciones correspondientes?	MAYOR			

		Según las operaciones que se realizan se dispone de las siguientes areas:	CRITICO			
		Fisicoquimicas				
		Instrumental				
		Microbiologia				
		Lavado de cristaleria y utensilios				
		Existe equipo de seguridad como:	CRITICO			
		Ducha				
		Lava ojos				
		Extintores				
		Elementos de proteccion				
	8.6.3	¿El area esta diseñada para proteger el equipo e instrumentos sensibles del efecto de las vibraciones, interferencia electricas, humedad y temperatura?	MAYOR			
		<b>9. EQUIPO</b>				
<b>9.1</b>		<b>GENERALIDADES</b>				
	9.1.1	¿Esta el equipo utilizado en la produccion diseñado y contruido de acuerdo a la operación que en el se realice?	CRITICO			
		¿La ubicación del equipo facilita su limpieza asi como la del area en la que se encuentre?	MAYOR			
		¿Cuenta el equipo con un codigo de identificacion unico?	MAYOR			
	9.1.2	¿Todo equipo empleado en la produccion, control de calidad, empaque y almacenaje, cuenta con un procedimiento en el cual se especifiquen en forma clara las instuccionnes y precauciones para su operación?	MAYOR			
		¿Existe registros del uso de los equipos?	MAYOR			
		¿Todos los instrumentos de medicion son utilizados de acuerdo a su rango y capacidad?	MAYOR			
	9.1.3	¿La reparacion y mantenimiento de los quipos se efectua de tal forma que no presente ningun riesgo para calidad de los productos?	MAYOR			
	9.1.6	¿Existen un programa de mantenimiento preventico de los equipos?	MAYOR			

		¿Los equipos en reparacion se identifican como tales?	MAYOR			
		¿Existen registros del mantenimieto preventivo y corecctivo?	MAYOR			
	9.1.4	¿Existe un programa de antenimiento de equipos=	MAYOR			
		¿Existen procedimientos de la limpieza del equipo inclyendo utensilios?	MAYOR			
		¿Existen registros?	MAYOR			
		¿Se establece un periodo de vigencia de la limpieza de os equipos y utensilios?	MAYOR			
		¿Todas las mangueras, tubos y tuberias empleadas en la transferencia de fluidos deben almacenarse identificadas?	MAYOR			
		¿Es validada su limpieza?	CRITICO			
		¿Existen registros?	MAYOR			
<b>9.2</b>		<b>CALIBRACION</b>				
	9.2.1	¿Se realiza calibracion de los instrumentos de medicion y dispositivos de registro o cualquier otro que lo requiera?	CRITICO			
		¿La calibracion se realiza a intervalos convenientes y establecidos de acuerdo con un programa escrito que contengan como minimo frecuencias, limites de exactirus, precision y previsiones para acciones preventicas y correctivas?	MAYOR			
		¿Tienen registros escritos de las inspecciones?	MAYOR			
		¿Tienen registros escritos de las verificaciones?	MAYOR			
		¿Tienen registros escritos de las calibraciones?	MAYOR			
	9.2.2	referencia certificados?	CRITICO			
<b>9.3</b>		<b>SISTEMA DE AGUA</b>				
	9.3.1	¿Existe suministro de agua potable que le permita sastifacer sus necesidades?	INFORMATIVO			
		¿El agua que abastece el sistema de tratamieno de agua es clorada, existe un sistema para retirar el cloro residual?	MAYOR			
		¿Existen registros?	CRITICO			
	9.3.2	¿Posee un sistema de tratamiento de agua que le permita obtenerla cumpliendo con las especificaciones de los libros oficales para la produccion?	CRITICO			
		¿Cuál es el sistema utilizado para obtener agua?				

		Resinas de intercambio ionico	INFORMATIVO			
		Osmosis Inversa	INFORMATIVO			
		Destilacion	INFORMATIVO			
		Otros, especificar ¿cuales?	INFORMATIVO			
		¿Tiene diagrama de sistema de tratamiento, planos de la red de distribucion del agua y sus puntos de muestreo?	MAYOR			
		¿El sistema de agua esta construido en material de tipo sanitario?	CRITICO			
		¿La distribucion del agua, se hace por tuberias y valvulas de material sanitario?	CRITICO			
		¿El sistema de produccion de agua es no continuo?	INFORMATIVO			
		¿El sistema de produccion de agua es continuo?	INFORMATIVO			
		¿Existe procedimiento escrito para la regeneracion de las resinas y la frecuencia de la misma?	MAYOR			
		¿Hay registros?	MAYOR			
	9.3.3	¿Son monitoreados regularmente los sistemas de suministro, tratamiento de agua y el agua tratada?	CRITICO			
		¿Se mantienen registros del monitoreo y de las acciones realizadas?	CRITICO			
		¿Existe un procedimiento escrito de muestro de agua?	MAYOR			
		¿Hay rotacion de los puntos de muestro del sistema de muestro de agua y de su red de distribucion, cuando aplique?	CRITICO			
		¿Existen registros?	CRITICO			
	9.3.4	¿Se proporciona mantenimiento planificado al sistema de tratamiento de agua y su red de distribucion?	CRITICO			
		¿Hay registros?	CRITICO			
		¿Existen procedimientos escritos para operar y sanitizar e sistema de tratamiento de agua, su red de distribucion y de puntos de muestro?	MAYOR			
		¿Cuenta con un programa de sanitizacion del sistema de tratamiento de agua y su red de distribucion?	INFORMATIVO			
		¿Hay registros de su ejecucion?	CRITICO			
		¿Se investiga la existencia de residuos de los agentes quimicos utilizados en la sanitizacion?	MAYOR			

		¿Hay registros?	CRITICO			
		Los filtros utilizados en el sistema de distribucion:				
		¿Se sanitizan?	MAYOR			
		¿Existen registros?	CRITICO			
		¿Hay registros del reemplazo de los filtros?	CRITICO			
	9.3.5	¿Para la produccion de productos y el enjuage final en la limpiaza de los recipientes y equipos, se utiliza agua que cumpla las especificaciones de los libros oficiales?	CRITICO			
	9.3.6	¿Cumplen los tanques o cisternas para almacenamiento de agua (potable y agua de calidad farmaceutica) con condiciones que aseguren la calidad del agua almacenada?	CRITICO			
		¿Existe procedimientos escritos para llevar a cabo la limpieza, sanitizacion y control de los tanques o cisternas?	MAYOR			
		Se registra la frecuencia de las acciones llevadas a cabo (rutinarias y correctivas) y puntos de muestro de:				
		¿La ejecucion de la limpieza?	CRITICO			
		¿La sanitizacion?	CRITICO			
		¿Cuál es el tiempo de almacenamiento del agua de calidad farmaceutica?	INFORMATIVO			
		¿En caso de que se almacene por mas de 24 horas, esta permance en circulacion?	CRITICO			
	9.3.7	¿Se realizan controles fisicoquimicos y microbiologicos del agua potable y calidad farmaceutica indicando frecuencia?	CRITICO			
		¿Existen registros?	CRITICO			
		¿Se realizan controles fisicoquimicos del agua de calidad farmaceutica de acuerdo a farmacopeas oficiales o según metodos alternativos validados, de cada lote o día de produccion?	CRITICO			
		¿Existen registros?	CRITICO			
		¿Se realizan controles microbiologicos en los días de uso del agua en la produccion, o con una frecuencia establecida debidamente validada?	CRITICO			
		¿Existen registros?	CRITICO			

		¿Cada vez que se exceda el límite de alerta en los controles microbiológicos, se lleva a cabo una investigación?	MAYOR			
		¿Hay registro de dicha investigación y medidas correctivas?	CRITICO			
		<b>11. DOCUMENTACION</b>				
<b>11.1</b>		<b>GENERALIDADES</b>				
	11.1.1	¿Están las especificaciones, fórmulas, métodos e instrucciones de fabricación y procedimientos en forma impresa, debidamente revisadas y aprobadas?	CRITICO			
	11.1.2	¿Están los documentos diseñados, revisados y distribuidos de acuerdo a un procedimiento escrito?	MAYOR			
	11.1.3	¿Están los documentos aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas?	MAYOR			
		¿Las modificaciones están autorizadas?	CRITICO			
	11.1.4	Tienen los documentos las siguientes características:				
		a) ¿Están redactados en forma clara, ordenada y libre de expresiones ambiguas, permitiendo su fácil comprensión?	MAYOR			
		b) ¿Son fácilmente verificables?	MAYOR			
		c) ¿Se revisan periódicamente y se mantienen actualizados?	MAYOR			
		d) ¿Son reproducidos en forma clara e indeleble?	MENOR			
	11.1.5	¿La introducción de datos se realiza con letra clara legible y con tinta indeleble?	MAYOR			
		¿Hay en los documentos que lo requieran, espacio para permitir la realización del registro de datos?	MENOR			
	11.1.6	¿Los documentos y datos registrados se encuentran en medio electrónicos?	INFORMATIVO			
		¿Existen controles especiales?	MAYOR			
		¿Sólo las personas autorizadas acceden o modifican los datos en la computadora?	MAYOR			
		¿Existe registro de los cambios y las eliminaciones?	MAYOR			
		¿Está el acceso restringido por contraseñas u otros medios?	MAYOR			
	11.1.7	escrito está firmada y fechada?	MAYOR			
		¿La corrección no impide la lectura del dato inicial?	MAYOR			
		¿Indica la causa de la corrección, cuando sea necesario?	MENOR			

	11.1.8	¿Existe registro de todas las acciones efectuadas o completadas de tal forma que haya trazabilidad de todas las operaciones de los proceso de fabricacion de los productos farmaceuticos?	MAYOR			
		¿Se mantienen todos los registros incluyendo lo referente a los procedimientos de operación, un año después de la fecha de expiración del producto terminado?	MAYOR			
	11.1.9	¿Existe un listado maestro de documentos disponible?	MENOR			
		¿Se identifica el estado de los mismos?	MENOR			
	11.1.10	¿Están los documentos actualizados en los sitios relacionados a las operaciones esenciales para cada proceso?	MAYOR			
	11.1.11	¿Son retirados los documentos invalidados u obsoletos de todos los puntos de uso?	MAYOR			
		¿Existe un archivo histórico identificado para almacenar los originales de los documentos obsoletos?	MENOR			
<b>11.2</b>		<b>DOCUMENTO EXIGIDOS</b>				
	11.2.1	Existen especificaciones autorizadas y fechadas por control de calidad para:				
		a) Materia prima.	CRITICO			
		b) Material de acondicionamiento.	CRITICO			
		c) Productos intermedios o granel.	CRITICO			
		d) Producto terminado.	CRITICO			
	11.2.2	Incluyen las especificaciones de la materia prima, material de acondicionamiento, productos intermedios o granel y producto terminado lo siguiente:	MAYOR			
		cuando corresponda).				
		b) Código de referencia interna.				
		c) Referencia, si la hubiere de los libros oficiales.				
		d) Formula química (cuando aplique).				
		(cuando aplique).				
		f) Las técnicas analíticas o procedimiento.				
		g) Procedimiento de muestreo.				
		h) Muestra del material impreso (cuando aplique).				
		i) Cantidad requerida para la muestra de retención.				

		j) Condiciones de almacenamiento y precauciones.				
		aplique).				
		empaque (cuando aplique).				
		m) Vida en anaquel (cuando aplique).				
	11.2.3	analíticas?	MAYOR			
		¿Están de acuerdo a los libros oficiales?	MAYOR			
	11.2.4	¿Disponen de una fórmula maestra para cada producto?	CRITICO			
		¿Está la fórmula maestra actualizada y autorizada?	CRITICO			
		¿Quién la actualiza y autoriza?	INFORMATIVO			
<b>11.3</b>		<b>PROCEDIMIENTOS Y REGISTROS</b>				
	11.3.1	¿Se dispone de procedimientos escritos para el control de la producción y demás actividades relacionadas?	MAYOR			
		¿Se registra la ejecución de las actividades respectivas firmándolas de conformidad con el registro de firmas, inmediatamente después de su realización?	MAYOR			
		¿Queda registrada y justificada cualquier desviación de los procedimientos, por un evento atípico que afecta la calidad del producto?	CRITICO			
	11.3.2	¿Cada lote de producto cuenta con los registros generados en producción y control que garantizan el cumplimiento de los procedimientos escritos y aprobados?	MAYOR			
	11.3.3	¿Control de calidad o garantía de calidad revisan, aprueba y verifican todos los registros de producción y control de cada lote terminado, así como los procedimientos escritos?	MAYOR			
		¿Existe un procedimiento escrito para el manejo de la desviación en la producción?	MAYOR			
		¿Se investiga ampliamente cualquier desviación no justificada?	MAYOR			
		¿Se extiende la investigación a otros lotes producidos y a otros productos que puedan estar asociados con la discrepancia encontrada?	CRITICO			
	11.3.4	¿Existe un procedimiento escrito para el archivo y conservación de la documentación de un lote cerrado de producción incluyendo el certificado de análisis del producto terminado?	MAYOR			

		¿Se recopila toda la documentación involucrada en la producción de un lote de producto terminado (orden de producción, orden de envasado y empaque, etiquetas, muestras del material de empaque codificado)?	MAYOR			
		¿Se conserva esta documentación archivada por lo menos hasta un año después de la fecha de vencimiento del lote?	MAYOR			
		¿Se lleva registro correlativo/ secuencial y rastreable de cada producción?	CRITICO			
	11.3.5 12.1.1	Existen procedimientos y registros escritos correspondientes a las actividades realizadas sobre:				
		áreas y servicios.	MAYOR			
		utensilios.	MAYOR			
		fluidos.	MAYOR			
		d) Calibración de equipo.	MAYOR			
		e) Asignación de número de lote.	MAYOR			
		f) Capacitación del personal (inducción, específica, continua).	MAYOR			
		g) Uso, lavado y secado de uniformes.	MAYOR			
		h) Control de las condiciones ambientales (controles microbiológicos de ambiente y superficies).	MAYOR			
		i) Prevención y exterminio de plagas con insecticidas y agentes de fumigación, aprobados por la Autoridad Sanitaria respectiva.	MAYOR			
		j) Recoleccion , clasificacion y manejo de basuras y desechos	MAYOR			
		k) Muestreo (materiales y productos)	MAYOR			
		l) Valiedaciones	MAYOR			
		¿Cada procedimiento escrito tiene claramente definido el proposito, alcance, referencias y responsabilidades?	MAYOR			
		<b>13. GARANTIA DE CALIDAD</b>				
<b>13.1</b>		<b>GENERALIDADES</b>				
	13.1.1	¿Existe una política de calidad definida y está documentada?	CRITICO			
		¿Garantía de calidad cuenta con el respaldo y compromiso de la dirección de la empresa?	MAYOR			
		¿Hay evidencia de este respaldo y compromiso?	MAYOR			

		¿Garantía de calidad exige la participación y el compromiso del personal de los diferentes departamentos y a todos los niveles dentro de la empresa?	MAYOR			
		sistema de garantía de la calidad?	MAYOR			
		¿La política de calidad es divulgada en todos los niveles?	MAYOR			
		¿Existen procedimientos escritos para esta divulgación?	MAYOR			
	13.1.2	El sistema de garantía de calidad asegura que:				
		a) Los medicamentos se diseñan y desarrollan de forma que se tengan en cuenta lo requerido por las buenas practicas de manufactura?	CRITICO			
		¿Se disponen de protocolos y registros de todos los productos de manera que se verifica que cada lote de productos es fabricado y controlado correctamente de acuerdo con los procedimientos definidos?	MAYOR			
		Si en la revision de los registros de produccion se detecta desvios de los procedimientos establecidos, ¿garantia de calidad es responsable de asegurar su complete investigacion y que las conclusiones finales esten justificadas?	MAYOR			
		¿Se mantienen documentos originales de todos los procedimientos y registros de distribución de las copias autorizadas?	MAYOR			
		b) ¿Estén claras las especificaciones de las operaciones de producción y control?	MAYOR			
		c) ¿El personal directivo tenga las responsabilidades claramente especificadas y divulgadas?	MAYOR			
		d) ¿Se tengan los requisitos establecidos para la adquisición y utilización de los materiales?	MAYOR			
		e) ¿Se realice la evaluación y aprobación de los diferentes proveedores?	MAYOR			
		f) ¿Todos los controles durante el proceso sean llevados acabo de acuerdo a procedimientos establecidos?	MAYOR			
		g) ¿El producto terminado se ha elaborado y controlado de forma correcta, según procedimientos definidos?	MAYOR			

		h.) Exista un procedimiento para la recopilación de toda la documentación del producto que se ha elaborado?	MAYOR			
		i) ¿Los medicamentos sean liberados para la venta o suministro con la autorización de la persona calificada y asignada para hacerlo?	MAYOR			
		j) ¿Los medicamentos sean almacenados y distribuidos de manera que la calidad se mantenga durante todo el período de vida útil?	MAYOR			
		k) ¿Verifica que se realizan periódicamente la autoinspección y auditoría de calidad mediante el cual se evalúe la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad?	MAYOR			
		l) ¿Verifica que existan y ejecuten los procedimientos, programas y registros de los Estudios de Estabilidad de los productos?	MAYOR			
		m) ¿Verifica que exista, se ejecute y se cumpla el plan maestro de validación?	MAYOR			
		¿Da seguimiento a las actividades de validación?	MAYOR			
		¿Garantía de calidad verifica el cumplimiento de los planes de capacitación del personal?	MAYOR			
		¿Se archiva la documentación de cada lote producido?	MAYOR			
		<b>14. CONTROL DE CALIDAD</b>				
<b>14.1</b>		<b>GENERALIDADES</b>				
	14.1.1	asegurar la calidad de los materiales y los productos?	CRITICO			
		Control de calidad realiza controles:				
		-Fisicoquímicos.	CRITICO			
		-Microbiológicos.	CRITICO			
		¿Está establecido un flujo claramente definido de muestras y documentación?	MAYOR			
	14.1.2	¿El laboratorio fabricante cuenta con una unidad de control de calidad?	CRITICO			
		¿Control de calidad interviene en todas las operaciones y decisiones que afectan la calidad del producto?	MAYOR			
	14.1.3	¿La unidad de control de calidad es independiente de producción?	CRITICO			
		¿A quién reporta?	INFORMATIVO			

		farmacéutico o un profesional calificado?	CRITICO			
		¿Qué profesión tiene?	INFORMATIVO			
		confiabilidad en la toma de las decisiones?	MAYOR			
	14.1.4	La unidad de control de calidad tiene las siguientes obligaciones:				
		a) Valida y aplica todos sus procedimientos.	MAYOR			
		b) Conserva las muestras de referencia o retención de materiales y productos.	MAYOR			
		c) Garantiza el etiquetado correcto de los materiales y productos.	MAYOR			
		d) Realiza la estabilidad de los productos.	MAYOR			
		e) Participa en la investigación de reclamos relativos a la calidad del producto.	MAYOR			
		f) Aprueba o rechaza los materiales y productos.	MAYOR			
		¿Existen procedimientos escritos de estas actividades?	MAYOR			
		¿Existen registro de la ejecución de todas estas actividades?	MAYOR			
	14.1.9	¿Hay un programa de mantenimiento preventivo para todos los equipos?	MAYOR			
		¿Existen registro que acrediten el cumplimiento del programa?	MAYOR			
		¿Hay un programa de calibración para los equipos?	MAYOR			
		¿Se indica en el mismo cuales operaciones son realizadas en forma interna y cuales por servicios contratados?	INFORMATIVO			
		¿Los equipos están correctamente rotulados indicando la vigencia de la calibración?	MAYOR			
		Fecha de su última calibración:	INFORMATIVO			
		En el caso de calibraciones internas ¿el laboratorio cuenta con patrones certificados?	CRITICO			
		¿Existen los certificados correspondientes?	MAYOR			
<b>14.3</b>		<b>MUESTRO</b>				
	14.3.1	Existen procedimientos escritos para el muestreo de:				
		- materias primas.	MAYOR			

		- materiales de envase y empaque.	MAYOR			
		- producto intermedio o semielaborado.	MAYOR			
		- producto terminado.	MAYOR			
		Estos procedimientos contemplan la siguiente información:	MAYOR			
		a) El método de muestreo.	MAYOR			
		b) El equipo que debe utilizarse.	MAYOR			
		¿Tienen el equipo necesario para el muestreo?	MAYOR			
		¿El equipo se conserva en buen estado y está debidamente almacenado e identificado?	MAYOR			
		c) La cantidad de muestra que debe recolectarse.	MAYOR			
		d) Instrucciones para la eventual subdivisión de la muestra.	MAYOR			
		muestra.	MAYOR			
		f) Identificación de los recipientes muestreados.	MAYOR			
		g) Precauciones especiales que deben observarse, especialmente en relación con el muestreo de material estéril o de uso delicado.	MAYOR			
		h) Condiciones de almacenamiento.	MAYOR			
		de muestreo.	MAYOR			
		procedimientos de muestreo?	MAYOR			
	14.3.3	siguiente información:				
		a) Nombre del material o producto.	MAYOR			
		b) Cantidad.	MAYOR			
		c) Número de lote.	MAYOR			
		d) Fecha de muestreo.	MAYOR			
		e) Recipientes de los que se han tomado las muestras	MAYOR			
		f) Nombre y firma de la persona que realiza el muestreo	MAYOR			
<b>14.4</b>		<b>METODOLOGIA ANALITICA</b>				
	14.4.1	¿Tienen todos los métodos analíticos por escrito?	MAYOR			
		¿Los métodos analíticos empleados están aprobados y validados?	CRITICO			
		¿Existe un programa de validación de los métodos analíticos utilizados?	MAYOR			
		¿Existe registro de cumplimiento de este programa?	CRITICO			

		Los formatos de informes o certificados analíticos tienen la siguiente información registrada:				
		a) Nombre del material o producto.				
		b) Forma farmacéutica (cuando aplique).				
		c) Presentación farmacéutica (cuando aplique).				
		d) Número de lote.				
		e) Nombre del fabricante y proveedor, cuando se declare.	MAYOR			
		analíticos pertinentes.				
		gráficas, cromatogramas y referencias.				
		h) Fechas de los análisis.				
		i) Firma registrada de las personas que realizan los análisis.				
		j) Firma registrada de las personas que verifican los análisis y los cálculos.				
		k) Registro de aprobación o rechazo (u otra decisión sobre la consideración del producto), fecha y firma del responsable designado.				
		¿Los informes se encuentran accesibles y tienen la información indicada anteriormente?	MAYOR			

### **4.3 Protocolos para la calificación del diseño, instalación, operación y desempeño de un sistema de agua purificada (AP).**

Se elaboraron protocolos para la calificación de diseño, instalación, operación y desempeño, estos documentos contienen las directrices para llevar a cabo la calificación de un sistema de agua purificada, con ellos se garantiza que el sistema cumple con todos los criterios de calidad establecidos y/o se detectan fallas que pueden influir en los procesos.

<b>Laboratorio</b>	<b>Código:</b>	
	<b>Versión:</b>	
<b>Protocolo de Calificación de Diseño</b> <b>Sistema de producción de agua purificada, código:</b>	<b>Fecha de emisión:</b>	
	<b>Vigencia:</b>	
	<b>Páginas:</b>	1 de 2

<b>Objetivo:</b>	
<b>Alcance:</b>	
<b>Responsabilidades:</b>	
<b>Motivo:</b>	
Nueva construcción <input type="checkbox"/>	Nueva instalación <input type="checkbox"/> Otros (especificar) <input type="checkbox"/>
Modificación <input type="checkbox"/>	Cambio de estructura <input type="checkbox"/>
<b>Verificación de Documentación: Documentar "X" si es conforme</b>	
Se verifico diagramas o esquemas de instalación <input type="checkbox"/>	Se verifico los requerimientos del proceso <input type="checkbox"/>
Se verifico la documentacion correspondiente <input type="checkbox"/>	Se verifico el manual de operación del equipo <input type="checkbox"/>
Cumple con los requisitos de usuario <input type="checkbox"/>	Cumple con las requerimientos normativos <input type="checkbox"/>
Verificación de antecedentes de proveedor <input type="checkbox"/>	
<b>Sistema de producción de agua purificada</b>	
<b>Especificaciones de diseño:</b>	

<b>Documentos evaluados:</b>			
<b>Reporte de calificación de diseño:</b>			
<b>Control de cambios:</b>			
<b>No conformidades:</b>			
<b>Resultado y conclusión:</b>			
<b>Anexos:</b>			
<b>Elaborado por:</b>		<b>Firma/Fecha:</b>	
<b>Verificado por:</b>		<b>Firma/Fecha:</b>	
<b>Aprobado por:</b>		<b>Firma/Fecha:</b>	

<b>Laboratorio:</b>	<b>Código:</b>	
	<b>Versión:</b>	
<b>Protocolo de Calificación de Instalación</b>	<b>Fecha de emisión</b>	
	<b>Vigencia:</b>	
<b>Sistema de producción de agua purificada, código:</b>	<b>Página:</b>	1 de 3

<b>Objetivo:</b>				
<b>Alcance:</b>				
<b>Rresponsabilidades:</b>				
<b>Motivo:</b>				
Nueva construcción	<input type="checkbox"/>	Nueva instalación	<input type="checkbox"/>	
Modificación:	<input type="checkbox"/>	Cambio de estructura:	<input type="checkbox"/>	
Otros (especificar):	<input type="checkbox"/>			
<b>Documentación:</b>				
Parametros	Cumple			Especificación
	Si	No	N/A	
Planos para construcción				
Documentacion de materiales de construcción				
Doumentos de sistema de cloración				
Documentos para filtro multimedia				
Documento filtro de carbón activado				
Documentos para filtro cartucho 10 micras				
Documentos para filtro cartucho 3 micras				
Documentos para filtro cartucho 1 micras				
Documentos para filtro cartucho 0.2 micras				
Documentos para suavizador de agua y tanque de salmuera				
Documentos para desclorar con bisulfito de sodio				
Documentos sensor de cloro				
Documentos de osmosis inversa				
Documentos de equipo desionizador				
Documentos de lampara UV				

Documentos tanque de suministro de agua potable				
Documentos tanque de captación agua libre de calcio y cloro				
Documentos tanque de captación de agua purificada				
Documentos de circuito de distribución				
Programa de mantenimiento preventivo				
Bitacora de uso y limpieza				
Procedimiento de mantenimiento				
Procedimiento de operación				
Diagrama del sistema				
<b>Instrumentos de medición</b>				
Instrumento	Código	Próxima calibración	Cetificado	
<b>Etapas críticas.</b>				
Etapa o equipo crítico del sistema	Buen estado		Función	Especificación.
	Si	No		
Unidad de Osmosis inversa				

Tanque de distribución, de captación y almacenamiento de 2000L					
Equipo desionizador					
Filtro multimedia					
Suavizador de agua					
Lampara UV					
Filtro de carbon activado					
Filtro catucho de 10 micras					
Filtro catucho de 3 micras					
Filtro catucho de 1 micras					
Filtro catucho de 0.2 micras					
Circuito de distribución					
<b>Servicios de apoyo</b>					
Servicio	Buen estado		Función	Especificación.	Conforme
	Si	No			
Agua potable					
Aire comprimido					
Corriente eléctrica					
<b>Control de cambios:</b>					
<b>No conformidades:</b>					
<b>Frecuencia:</b>					
<b>Observaciones:</b>					

<b>Dictamen:</b>			
<b>Elaborado por:</b>		<b>Firma/Fecha:</b>	
<b>Revisado por:</b>		<b>Firma/Fecha:</b>	
<b>Aprobado por:</b>		<b>Firma/Fecha:</b>	

<b>Laboratorio</b>	<b>Código:</b>	
	<b>Versión:</b>	
<b>Protocolo de Calificación de Operación</b>	<b>Fecha de emisión</b>	
	<b>Vigencia:</b>	
<b>Sistema de producción de agua purificada, código:</b>	<b>Página:</b>	1 de 6

<b>Objetivo:</b>				
<b>Alcance:</b>				
<b>Rresponsabilidades:</b>				
<b>Motivo:</b>				
Nueva construcción	<input type="checkbox"/>	Nueva instalación	<input type="checkbox"/>	
Modificación:	<input type="checkbox"/>	Cambio de estructura:	<input type="checkbox"/>	
Otros (especificar:	<input type="checkbox"/>			
<b>Verificación de requisitos previos:</b> Documentar "X" si es conforme.				
Protocolo de calificación de instalación	<input type="checkbox"/>	Informe de calificación de instalación	<input type="checkbox"/>	
<b>Documentación:</b>				
Parametros	Cumple			Especificación
	Si	No	N/A	
Plano de red de distribución de agua purificada				
Plano del sistema de generación de agua purificada				
Procedimiento de manejo del sistema de generación de agua purificada vigente				
Procedimiento de mantenimiento preventivo vigente				
Procedimientos de limpieza y sanitización del sistema vigente				
Procedimiento de limpieza y sanitización de tanques				
Procedimeinto de toma de muestras				
Registros de resultados de analisis fisicoquímico y mircrobiológico				

Programa de mantenimiento preventivo				
Programa de calibración				
Lista de puntos de muestreo				
Lista de piezas criticas				
Lista de instrumentos de medición				
Bitacora de uso y limpieza				
<b>Instrumentos de medición</b>				
Instrumento	Código	Próxima calibración	Cetificado	
<b>Requerimiento de operación (Servicios de apoyo)</b>				
Servicio	Función	Especificación	Conforme	
			Si	No
Presión de agua para alimentación				
Presion de aire comprimido				
Corriente eléctrica				
<b>Verificación de arranque:</b>				
Prueba	Resultado	Conforme	Especificación	
Encendido y apagado del sistema			El sistema enciende o apaga cuando se oprime el interruptor de encendido/apagado.	
Apertura y cierre de válvulas de los puntos de uso			Las válvulas abren y cierran sin dificultad, no presentan fuga.	
Lectura de conductividad en el circuito de distribución			La conductividad es menor o igual a 1.3 $\mu$ S/cm.	
Lectura de temperatura en el circuito de distribución			La temperatura es menor o igual a 35°C	
Nivel del tanque			EL sistema produce agua purificada a un 60 - 70%, el sistema detiene produccion a un 80 - 99%	
Lectura de presión en el circuito de distribución			La presion es igual a 300,000 Pa	

Lectura de concentración de ozono			Antes: ppb Despues: ppb Rertono: ppb
Lectura de dureza			Debe ser menor a
Lectura REDOX			Debe ser menor a
Lectura de pH			Debe ser
Prueba de sanitización			La prueba se realiza con ozono a una concentracion minima de
<b>Verificacion de características fisicoquímicas de funcionamiento</b>			
<b>Pretratamiento</b>			
<b>Parte</b>	<b>Lugar</b>		<b>Especificación</b>
Filtro de carbón activado	Ingreso		Cloro libre < 1.5 ppm
	Salida		Cloro libre No detectable
Filtro suavizador	Ingreso		Dureza < 500 ppm
	Salida		Dureza < 40 ppm
<b>Purificación</b>			
Desionizador	Ingreso		> 1.3 $\mu\text{s/cm}$
	Salida		< 1.3 $\mu\text{s/cm}$
Osmosis inversa	Ingreso		Solidos disueltos totales < 1,000 ppm
	Salida		Solidos disueltos totales < 40 ppm
Lampara ultravioleta	Ingreso		Conductividad > 1.3 $\mu\text{s/cm}$
	Salida		Conductividad > 1.3 $\mu\text{s/cm}$
Tanque de almacenamiento	Ingreso		Conductividad > 1.3 $\mu\text{s/cm}$ pH 5 - 7
	Salida		Conductividad > 1.3 $\mu\text{s/cm}$ pH 5 - 7

Distribución		
Puntos de uso	Ingreso	Conductividad > 1.3 $\mu$ s/cm pH 5 - 7
	Salida	Conductividad > 1.3 $\mu$ s/cm pH 5 - 7
Verificación de características microbiológicas de funcionamiento		
Pre tratamiento		
Filtro de carbón activado	Ingreso	Recuento total < 500 UFC/ml
	Salida	Recuento total < 500 UFC/ml
Filtro cartucho de 3 micras	Ingreso	Microorganismos con tamaño > 3 micras
	Salida	Microorganismos con tamaño < 3 micras
Purificación		
Osmosis inversa	Ingreso	Recuento total < 500 UFC/ml
	Salida	Recuento total < 100 UFC/ml
		Enterobacterias ( <i>E. Coli</i> ) Ausencia
Filtro cartucho de 1 micras	Ingreso	Recuento total < 100 UFC/ml 1 micras > microorganismos < 3 micras
	Salida	Recuento total < 100 UFC/ml Microorganismos < 1 micras
Lampara ultravioleta	Ingreso	Recuento total < 100 UFC/mL
		Enterobacterias ( <i>E. Coli</i> ) Ausencia
	Salida	Ausencia de microorganismos > 99.9 %

Filtro cartucho 0.2 micras	Ingreso	Partículas o microorganismos < 1 micra
	Salida	Ausencia de partículas o microorganismos
<b>Almacenamiento</b>		
Tanque de almacenamiento	Ingreso	Recuento total < 100 UFCmL
		Enterobacterias (E. Coli) Ausencia
	Salida	Recuento total < 100 UFCmL
		Enterobacterias (E. Coli) Ausencia
<b>Distribución</b>		
Puntos de uso	Ingreso	Recuento total < 100 UFCmL
		Enterobacterias (E. Coli) Ausencia
	Salida	Recuento total < 100 UFCmL
		Enterobacterias (E. Coli) Ausencia
<b>Verificación de alarmas de operación y calidad</b> Revisar que los siguientes componentes del sistema tengan sus alarmas visibles y funcionen. Documentar "X" si es conforme Osmosis inversa <input type="checkbox"/> Lámpara de Luz UV <input type="checkbox"/> Valvulas de presión <input type="checkbox"/> Tablero principal <input type="checkbox"/>		
<b>Control de cambios:</b>		
<b>No conformidades:</b>		
<b>Frecuencia:</b>		
<b>Observaciones:</b>		

<b>Dictamen:</b>			
<b>Elaborado por:</b>		<b>Firma/Fecha:</b>	
<b>Revisado por:</b>		<b>Firma/Fecha:</b>	
<b>Aprobado por:</b>		<b>Firma/Fecha:</b>	

<b>Laboratorio</b>	<b>Código:</b>	
	<b>Versión:</b>	
<b>Protocolo de Calificación de Desempeño</b>	<b>Fecha de emisión:</b>	
	<b>Vigencia:</b>	
<b>Sistema de producción de agua purificada, código:</b>	<b>Página:</b>	1 de 23

<b>Objetivo:</b>					
<b>Alcance:</b>					
<b>Responsabilidades:</b>					
<b>Motivo:</b>					
Nueva construcción	<input type="text"/>	Nueva instalación	<input type="text"/>		
Modificación:	<input type="text"/>	Cambio de estructura	<input type="text"/>		
Otros (especificar):	<input type="text"/>				
<b>Fase I</b>					
<b>Verificación de requisitos previos:</b> Documentar "X" si es conforme.					
Protocolo de calificación de instalación	<input type="text"/>	Informe de calificación de instalación	<input type="text"/>	Protocolo de calificación de	<input type="text"/>
Informe de calificación de desempeño	<input type="text"/>				
<b>Documentación:</b>					
Parametros	Cumple			Especificación	Observaciones
	Si	No	N/A		
Procedimiento de toma de muestras.				Vigente	
Procedimiento de analisis fisicoquimico				Vigente	
Registro de funcionamiento del sistema de generación de agua purificada.				Vigente	

Registro de analisis fisicoquimico					Vigente	
Registro de analisis microbiologico.					Vigente	
Procedimiento de analisis microbiologico.					Vigente	
<b>Instrumentos de medición</b>						
Instrumento		Código		Próxima calibración	Certificado	Observaciones
<b>Verificación de características de funcionamiento.</b>						
Punto	Medidor de vida útil - lámpara ultravioleta			Código		Especificación
Diagrama de tendencia				N	Fecha	Resultado
				1		
				2		
				3		
				4		
				5		
				6		
				7		
				8		
				9		
				10		
				Promedio		
				Desviación estándar		
Punto	Presión de entrada filtro cartucho 10 micras			Código		Especificación
Diagrama de tendencia				N	Fecha	Resultado
				1		
				2		
				3		
				4		
				5		
				6		

		7		
		8		
		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto	Presión de entrada filtro de carbón activado	Código	Especificación	
	Diagrama de tendencia	N	Fecha	Resultado
		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto	Presión de entrada filtro de sedimentos	Código	Especificación	
	Diagrama de tendencia	N	Fecha	Resultado
		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		

		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto	Presión de entrada filtro cartucho 3 micras	Código	Especificación	
Diagrama de tendencia		N	Fecha	Resultado
		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto	Presión de entrada de filtro suavizador	Código	Especificación	
Diagrama de tendencia		N	Fecha	Resultado
		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto	Presión de entrada de filtro cartucho 1 micra	Código	Especificación	
Diagrama de tendencia		N	Fecha	Resultado

		1				
		2				
		3				
		4				
		5				
		6				
		7				
		8				
		9				
		10				
				Promedio		
				Desviación estándar		
Punto	Presión de entrada de filtro cartucho 0.2 micras	Código	Especificación			
Diagrama de tendencia		N	Fecha	Resultado		
		1				
		2				
		3				
		4				
		5				
		6				
		7				
		8				
		9				
		10				
				Promedio		
				Desviación estándar		
Punto	Conductividad de agua de alimentación	Código	Especificación			
Diagrama de tendencia		N	Fecha	Resultado		
		1				
		2				
		3				
		4				

		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto	Presión de entrada de agua a la osmosis inversa	Código	Especificación	
Diagrama de tendencia		N	Fecha	Resultado
		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto	Solidos disueltos totales	Código	Especificación	
Diagrama de tendencia		N	Fecha	Resultado
		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		

		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto	Intensidad de luz UV	Código	Especificación	
Diagrama de tendencia		N	Fecha	Resultado
		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Desviaciones				
N	Descripción de la desviación	Tipo de desviación		
		Critica	Mayor	Menor
Conclusión		Dictamen		
Verificación de características de calidad				
Punto de muestreo	Suministro de agua potable	Código	Especificación	
Analisis	Conductividad	N	Fecha	Resultado
Diagrama de tendencia		1		
		2		
		3		

		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto de muestreo	Suministro de agua potable	Código	Especificación	
Analisis	pH	N	Fecha	Resultado
Diagrama de tendencia		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto de muestreo	Suministro de agua potable	Código	Especificación	
Analisis	Cloro libre	N	Fecha	Resultado
Diagrama de tendencia		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		

		8		
		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto de muestreo	Suministro de agua potable	Código	Especificación	
Analisis	Dureza	N	Fecha	Resultado
Diagrama de tendencia		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto de muestreo	Salida de filtro de carbon activado	Código	Especificación	
Analisis	Cloro libre	N	Fecha	Resultado
Diagrama de tendencia		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
		Promedio		

		Desviación estándar		
Punto de muestreo	Salida de filtro de carbon activado	Código	Especificación	
Analisis	pH	N	Fecha	Resultado
Diagrama de tendencia		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto de muestreo	Salida de filtro suavizador	Código	Especificación	
Analisis	Dureza	N	Fecha	Resultado
Diagrama de tendencia		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto de muestreo	Salida osmosis inversa	Código	Especificación	
Analisis	Solidos totales disueltos	N	Fecha	Resultado
Diagrama de tendencia		1		

		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto de muestreo	Salida osmosis inversa	Código	Especificación	
Analisis	pH	N	Fecha	Resultado
Diagrama de tendencia		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto de muestreo	Salida lampara UV	Código	Especificación	
Analisis	Recuento total	N	Fecha	Resultado
Diagrama de tendencia		1		
		2		
		3		
		4		
		5		

		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto de muestreo	Tanque de almacenamiento de agua purificada	Código	Especificación	
Analisis	Conductividad	N	Fecha	Resultado
Diagrama de tendencia		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto de muestreo	Tanque de almacenamiento de agua purificada	Código	Especificación	
Analisis	pH	N	Fecha	Resultado
Diagrama de tendencia		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		

		10		
		Promedio		
		Desviación estándar		
Punto de muestreo	Tanque de almacenamiento de agua purificada	Código	Especificación	
Analisis	Recuento total	N	Fecha	Resultado
Diagrama de tendencia		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
				Promedio
		Desviación estándar		
Punto de muestreo	Punto de uso #	Código	Especificación	
Analisis	Conductividad	N	Fecha	Resultado
Diagrama de tendencia		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		
		10		
				Promedio
		Desviación estándar		

Punto de muestreo	Punto de uso #	Código	Especificación
Analisis	pH	N	Fecha
Diagrama de tendencia		1	Resultado
		2	
		3	
		4	
		5	
		6	
		7	
		8	
		9	
		10	
		Promedio	
		Desviación estándar	
Punto de muestreo	Punto de uso #	Código	Especificación
Analisis	Recuento total	N	Fecha
Diagrama de tendencia		1	Resultado
		2	
		3	
		4	
		5	
		6	
		7	
		8	
		9	
		10	
		Promedio	
		Desviación estándar	
<b>Programa de muestreo</b>			
Fecha de inicio: _____		Muestreado por: _____	
Fecha de termino: _____			

Programado  Muestreado  X

Nombre del punto	Puntos	Semana 1					Semana 2				
		L	M	M	J	V	L	M	M	J	V
Suministro de agua potable	PT1										
Sistema de cloración	PT2										
Sistema de filtros multimedia y carbón activado	PT3										
Filtro cartucho 10 micras	PT4										
Suavizador de agua	PT5										
Filtro cartucho 3 micras	PT6										
Tanque libre de cloro y calcio	PT7										
Osmosis inversa	PT8										
Equipo desinoizador	PT9										
Filtro cartucho 1 micras	PT10										
Lampara UV	PT11										
Filtro cartucho 0.2 micras	PT12										
Tanque de agua purificada	PT13										
Punto de uso	PT14										
Punto de uso	PT15										
Punto de uso	PT16										
Nombre del punto	Puntos	Semana 3					Semana 4				
		L	M	M	J	V	L	M	M	J	V



Fase II											
Programa de muestreo											
Nombre del punto	Puntos	Semana 1					Semana 2				
		L	M	M	J	V	L	M	M	J	V
Suministro de agua potable	PT1										
Sistema de cloración	PT2										
Sistema de filtros multimedia y carbón activado	PT3										
Filtro cartucho 10 micras	PT4										
Suavizador de agua	PT5										
Filtro cartucho 3 micras	PT6										
Tanque libre de cloro y calcio	PT7										
Osmosis inversa	PT8										
Equipo desinoizador	PT9										
Filtro cartucho 1 micras	PT10										
Lampara UV	PT11										
Filtro cartucho 0.2 micras	PT12										
Tanque de agua purificada	PT13										
Punto de uso	PT14										

Punto de uso	PT15										
Punto de uso	PT16										
		Semana 3					Semana 4				
Nombre del punto	Puntos	L	M	M	J	V	L	M	M	J	V
Suministro de agua potable	PT1										
Sistema de cloración	PT2										
Sistema de filtros multimedia y carbón activado	PT3										
Filtro cartucho 10 micras	PT4										
Suavizador de agua	PT5										
Filtro cartucho 3 micras	PT6										
Tanque libre de cloro y calcio	PT7										
Osmosis inversa	PT8										
Equipo desinoizador	PT9										
Filtro cartucho 1 micras	PT10										
Lampara UV	PT11										
Filtro cartucho 0.2 micras	PT12										
Tanque de agua purificada	PT13										

Punto de uso	PT14										
Punto de uso	PT15										
Punto de uso	PT16										
<b>Fase III</b>											
<b>Programa de muestreo</b>											
Nombre del punto	Puntos	Semana 1					Semana 2				
		L	M	M	J	V	L	M	M	J	V
Suministro de agua potable	PT1										
Sistema de cloración	PT2										
Sistema de filtros multimedia y carbón activado	PT3										
Filtro cartucho 10 micras	PT4										
Suavizador de agua	PT5										
Filtro cartucho 3 micras	PT6										
Tanque libre de cloro y calcio	PT7										
Osmosis inversa	PT8										
Equipo desinoizador	PT9										
Filtro cartucho 1 micras	PT10										
Lampara UV	PT11										

Filtro cartucho 0.2 micras	PT12										
Tanque de agua purificada	PT13										
Punto de uso	PT14										
Punto de uso	PT15										
Punto de uso	PT16										
		Semana 3					Semana 4				
Nombre del punto	Puntos	L	M	M	J	V	L	M	M	J	V
Suministro de agua potable	PT1										
Sistema de cloración	PT2										
Sistema de filtros multimedia y carbón activado	PT3										
Filtro cartucho 10 micras	PT4										
Suavizador de agua	PT5										
Filtro cartucho 3 micras	PT6										
Tanque libre de cloro y calcio	PT7										
Osmosis inversa	PT8										
Equipo desinoizador	PT9										
Filtro cartucho 1 micras	PT10										

Lampara UV	PT11										
Filtro cartucho 0.2 micras	PT12										
Tanque de agua purificada	PT13										
Punto de uso	PT14										
Punto de uso	PT15										
Punto de uso	PT16										
		Semana 5					Semana 6				
Nombre del punto	Puntos	L	M	M	J	V	L	M	M	J	V
Suministro de agua potable	PT1										
Sistema de cloración	PT2										
Sistema de filtros multimedia y carbón activado	PT3										
Filtro cartucho 10 micras	PT4										
Suavizador de agua	PT5										
Filtro cartucho 3 micras	PT6										
Tanque libre de cloro y calcio	PT7										
Osmosis inversa	PT8										
Equipo desinoizador	PT9										

Filtro cartucho 1 micras	PT10										
Lampara UV	PT11										
Filtro cartucho 0.2 micras	PT12										
Tanque de agua purificada	PT13										
Punto de uso	PT14										
Punto de uso	PT15										
Punto de uso	PT16										
		Semana 39					Semana 40				
Nombre del punto	Puntos	L	M	M	J	V	L	M	M	J	V
Suministro de agua potable	PT1										
Sistema de cloración	PT2										
Sistema de filtros multimedia y carbón activado	PT3										
Filtro cartucho 10 micras	PT4										
Suavizador de agua	PT5										
Filtro cartucho 3 micras	PT6										
Tanque libre de cloro y calcio	PT7										
Osmosis inversa	PT8										

Equipo desinoizador	PT9											
Filtro cartucho 1 micras	PT10											
Lampara UV	PT11											
Filtro cartucho 0.2 micras	PT12											
Tanque de agua purificada	PT13											
Punto de uso	PT14											
Punto de uso	PT15											
Punto de uso	PT16											
<b>Control de cambios:</b>												
<b>No conformidades:</b>												
<b>Frecuencia:</b>												
<b>Observaciones:</b>												
<b>Dictamen:</b>												
<b>Elaborado por:</b>		<b>Firma/Fecha:</b>										
<b>Revisado por:</b>		<b>Firma/Fecha:</b>										
<b>Aprobado por:</b>		<b>Firma/Fecha:</b>										

#### **4.4 Muestreo.**

Se elaboró un procedimiento el cual describe los pasos a seguir para el monitoreo y análisis de agua purificada de uso farmacéutico, al igual que las precauciones a tomar en el momento de recolección de la muestra. De igual forma se presenta un programa de muestro y la etiqueta de identificación, herramientas importantes para dar seguimiento y trazabilidad a las muestras.

<b>Laboratorio S.A de C.V</b>	<b>Código:</b>	PEO-Área- correlativo
	<b>Versión:</b>	
<b>Procedimiento Operativo Estándar</b>	<b>Fecha de emisión:</b>	
	<b>Vigencia:</b>	
<b>Monitoreo y análisis fisicoquímico de aguas de uso farmacéutico.</b>	<b>Página:</b>	1 de 3

Logo

<b>Responsable</b>	<b>Firma</b>	<b>Fecha</b>
Elaboro		
Reviso		
Autorizo		

### 1. Objetivo.

Establecer los procedimientos necesarios para el monitoreo y análisis del agua utilizada en procesos farmacéuticos, asegurando que cumple con las especificaciones de calidad requeridas.

### 2. Alcance.

Este procedimiento aplica a todo el personal encargado del monitoreo y análisis del agua utilizada en la fabricación de productos farmacéuticos.

### 3. Definiciones.

**Agua calidad farmacéutica o purificada:** es el agua tratada que se emplea como excipiente en la producción de preparaciones no parenterales y en otras aplicaciones farmacéuticas, tal como la limpieza de determinados equipos y componentes que entran en contacto con el producto no parenteral.

**Agua para inyección:** es el agua que se emplea como excipiente en las preparaciones parenterales y en otras preparaciones donde se controla el contenido de endotoxinas.

**Muestra:** parte o porción finita representativa de un material, un lote de producción, o de medicamentos almacenados, transportados.

**Muestreo:** procedimiento establecido para realizar la toma de una muestra homogénea.

### 4. Medioambiente, seguridad e higiene ocupacional.

Hacer uso del equipo necesario para el análisis de laboratorio: guantes, gabacha, lentes de protección.

### 5. Procedimiento.

Qué/Quien	Actividades: Cómo/Cuándo/Dónde/Porqué
<p style="text-align: center;"><b>1</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Solicitud y coordinación de</b></p>	<p><b>1.1</b> Análisis rutinario: Al iniciar la jornada el técnico de análisis debe consultar los puntos de muestro de agua purificada, agua para inyección y vapor puro.</p>

<b>muestreo/ Técnico de análisis.</b>	<b>1.2</b> También el técnico de análisis podrá consultar el F01-PEO-CAL-001 Programa de monitoreo semanales en donde se detallan las fechas en que se realizaran los muestreos.
<b>2</b> <b>Preparar los frascos recolectores de las muestras/ Técnico de análisis</b>	<p><b>2.1</b> Preparar los insumos necesarios para la recolección de las muestras para el análisis fisicoquímico de API, AP, VP y cuando aplique agua potable.</p> <p><b>2.2</b> Los viales se entregarán en blanco para que el personal de monitoreo identifique el vial haciendo uso del F02-PEO-CAL-001 Etiqueta de Identificación para muestreo fisicoquímico de Agua de Uso Farmacéutico.</p> <p><b>2.3</b> Colocar los insumos en un recipiente hermético (hielera).</p> <p><b>2.4</b> Proporcionar los frascos para la recolección de las muestras al personal de monitoreo.</p>
<b>3</b> <b>Muestro/ Personal de monitoreo</b>	<p><b>3.1</b> Realizar el muestreo del agua conforme a los puntos programados siguiendo los lineamientos descritos en el ITB-CAL-001 Muestreo de Aguas de Uso Farmacéutico para Análisis Fisicoquímico.</p> <p><b>3.2</b> Completar todos los datos (punto de muestro, tipo de agua, fecha de muestro, hora de muestreo, responsable de muestreo y observación cuando aplique) del muestro en la etiqueta F02- PEO-CAL-001 Etiqueta de Identificación para muestreo fisicoquímico de Agua de Uso Farmacéutico.</p>
<b>4</b> <b>Trasladar las muestras al laboratorio fisicoquímico/ Personal de monitoreo</b>	<p><b>4.1</b> El personal de monitoreo debe trasladar las muestras al laboratorio de fisicoquímico.</p> <p><b>4.2</b> Las muestras se reciben en el laboratorio de acuerdo a los lineamientos establecidos.</p>

<p><b>5</b> <b>Recepción y Análisis Físicoquímico de las muestras/ Técnico de análisis</b></p>	<p><b>5.1</b> Recibir las muestras de los puntos de análisis en el área de recepción de muestras.</p> <p><b>5.2</b> Proceder a realizar los análisis conforme a los métodos analíticos.</p> <p>a. MTDA-CAL-001 Método analítico Agua purificada.</p> <p>b. MTDA-CAL-002 Método Analítico Vapor Puro.</p>
<p><b>6</b> <b>Análisis de resultados/ Técnico de análisis</b></p>	<p><b>6.1</b> Cuando el análisis finalice, el analista de control físicoquímico.</p> <p>6.2 Documentar los resultados de forma manual o digital en el F03-CAL-001 Resultados de análisis Físicoquímico</p> <p>6.3 AL reverso del documento se coloran como evidencia las etiquetas del muestreo y resultados de equipos que apliquen.</p> <p>6.4 Verificar el cumplimiento de los resultados obtenidos según las especificaciones correspondientes a:</p> <p>a. MP-001-Vigente- Especificación de Agua Purificada</p> <p>b. Mp-002-Vigente- Especificación de Agua par Inyección.</p>
<p><b>7</b> <b>Resguardo de los informe de análisis y certificados/ Técnico de análisis</b></p>	<p><b>7.1</b> Todos los registros tanto de los informes de análisis y cualquier otra evidencia de los resultados debe ser escaneada y documentada en una carpeta electrónica y deben ser mandados al archivo de calidad.</p>

## 6. Referencias.

## 7. Anexos.

**Programa de muestro para análisis físico químico de agua de uso farmacéutico**

<b>Aguas de uso Farmacéutico</b>						
<b>Ubicación de los puntos</b>	<b>Punto de muestreo</b>	<b>Lunes</b>	<b>Martes</b>	<b>Miércoles</b>	<b>Jueves</b>	<b>Viernes</b>
Suministro de agua potable	PT1					
Sistema de cloración	PT2					
Sistema de filtros multimedia y carbón activado	PT3					
Filtro cartucho 10 micras	PT4					
Suavizador de agua	PT5					
Filtro cartucho 3 micras	PT6					
Tanque libre de cloro y calcio	PT7					
Osmosis inversa	PT8					
Equipo desinoizador	PT9					
Filtro cartucho 1 micras	PT10					
Lámpara UV	PT11					
Filtro cartucho 0.2 micras	PT12					
Tanque de agua purificada	PT13					
Punto de uso	PT14					
Punto de uso	PT15					
Punto de uso	PT16					

**Formato de Etiqueta para identificación de la muestra.**

<b>IDENTIFICACIÓN DE LA MUESTRA</b>	
<b>Punto de Muestreo:</b>	_____
<b>Tipo de Agua:</b>	_____
<b>Fecha de Muestreo:</b>	_____
<b>Hora de Muestreo:</b>	_____
<b>Responsable de Muestreo:</b>	_____
<b>Observaciones:</b>	_____
	F02- PEO-CAL-001

#### **4.5 Reporte de análisis**

El reporte de análisis permite visualizar de forma resumida los resultados de las pruebas, así como detalles generales de la muestra, con este se dictamina si la muestra es conforme a las especificaciones establecidas.

---

**REPORTE DE ANALISIS**

---

Nombre de la MP:

Código de la MP:

Lote:

Origen de la MP:

Formula:

Prueba	Especificación	Resultado

Realizo: \_\_\_\_\_

Reviso: \_\_\_\_\_

#### **4.6 Especificaciones de MP Agua purificada.**

Para poder evaluar una muestra se debe contar con las especificaciones actualizadas para dicha muestra, es decir las pruebas y parametros que debe cumplir para ser conforme, este documento permite comparar los resultados para poder dictaminar la conformidad o no conformidad.

---

 ESPECIFICACIONES DE MATERIA PRIMA
 

---

Nombre: Agua Purificada (AP)

Formula química: H<sub>2</sub>O

Peso Molecular: 18 g/mol

Técnica analítica: MTDA-CAL-001 Método analítico Agua purificada.

Condiciones de almacenamiento:

Otros requerimientos:

Prueba	Especificación	Bibliografía
Descripción	Líquido, incoloro e inodoro	Visual
pH	5-7	USP NF <791>
Conductividad	0-4.6 µS/cm	USP NF <645>
Carbón Orgánico total	0 – 0.5 ppm	USP NF <643>
Recuento de microorganismo mesofilos	Max. 100 UFC/mL	USP NF <61>
<i>E. Coli</i>	No detectable en 100 mL	USP NF <62>
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	No detectable en 100 mL	USP NF <62>
Sulfatos	Max. 250 mg/mL	RTS 13.02.01:14
Cobre	Max. 2.0 mg/mL	RTS 13.02.01:14

#### **4.7 Procedimiento de análisis.**

Este documento detalla las pruebas y los pasos a seguir para poder realizarlas, es una herramienta importante que sirve de apoyo para los analistas.

**1. Título**

Método analítico de aguas de uso farmacéutico.

**2. Código de materia prima.****3. Definiciones.**

Agua purificada: es el agua tratada que se emplea como excipiente en la producción de preparaciones no parenterales y en otras aplicaciones farmacéuticas, tal como la limpieza de determinados equipos y componentes que entran en contacto con el producto no parenteral.

Agua para inyectable: es el agua que se emplea como excipiente en la preparación parenteral y en otras preparaciones donde se debe controlar el contenido de endotoxinas, así como en otras aplicaciones farmacéuticas tal como para la limpieza de determinados equipos y componentes que entran en contacto con el producto parenteral.

**4. Medio ambiente, seguridad e higiene industrial.**

Utilizar la indumentaria de protección necesarias tales como: gabacha, guantes, mascarilla.

**5. Pruebas.****5.1 Descripción.**

Transferir a un beaker de vidrio de 100 mL, aproximadamente 50 mL de agua purificada, evaluar apariencia de la muestra, en una superficie de contraste con la luz.

**5.2 Determinación de carbón orgánico total.**

Procedimiento:

1. Colocar la muestra de agua en viales para TOC.

2. Enfriar a temperatura ambiente los viales para TOC, antes de realizar la determinación en el equipo.
3. Una vez alcance la temperatura, proceder a realizar las medicaciones utilizando el equipo adecuado.

### 5.3 pH

Preparación del reactivo:

Solución saturada de cloruro de potasio: Transferir 33.868 g de cloruro de potasio a un balón volumétrico de 100 mL, agregar agua Milli Q, disolver y llevar a volumen con agua Milli Q.

Procedimiento:

1. Medir en beaker aproximadamente 100 mL de agua.
2. Agregar 6 gotas de solución de cloruro de potasio.
3. Determinar pH a una temperatura de  $25 \pm 2$  °C.

### 5.4 Determinación de sulfatos.

Método: Espectrofotómetro

Longitud de onda: 450 nm

Precauciones.

- Las muestras deben ser manejadas con precaución, deben permanecer a una temperatura de 4 C.
- Para la medición de cada muestra, se debe calibrar el equipo a 0.00 mg/L de  $\text{SO}_4^{2-}$ .
- Asegurarse que la celda no contiene ninguna huella que pueda afectar la lectura de la muestra.

Reactivos y equipo:

- 2 Bolsas de polvo de reactivo de sulfato SulfaVer4 (1 para la muestra y otra para el blanco).

- Agua desionizada.
- Celda de 10 mL.
- 2 Balones.
- Pipeta volumétrica de 10 mL.

#### Procedimiento.

- Encender el equipo.
- En el menú principal seleccionar “Programas almacenados”, aparecerá la lista de programas almacenados con números de programa.
- Utilice el teclado alfanumérico o seleccione el programa 680.
- Pulse Inicio para ejecutar el programa. Después de seleccionar el programa, aparecerá la pantalla para ese parámetro.
- La longitud de onda ya está predeterminada, debe ser: 450 nm
- Prepare la muestra: Llene una celda de muestra con 10 mL de muestra.
- Agregue el contenido de un sobre de polvo SulfaVer4 a la celda de muestra.
- Agite la celda de muestra para mezclar. Nota: El polvo no disuelto no afectará la precisión. Se formará turbidez blanca si hay sulfato presente.
- Seleccione el icono de temporizador, comenzará un tiempo de reacción de 5 minutos. Nota: no perturbe la celda durante ese tiempo.
- Preparación del blanco: Llene una segunda celda con 10 mL de agua desmineralizada
- Limpie la celda que contiene el blanco.
- Una vez finalizado el temporizador. Inserte la celda en el compartimiento.
- Pulse el icono de CERO en la pantalla. En la pantalla se leerá 0 mg/L  $\text{SO}_4^{2-}$ .
- Retire la celda del compartimiento.
- Limpie la celda de la muestra.
- Inserte la celda de la muestra en el comportamiento.
- Pulse el icono de MEDIR en la pantalla. Los resultados se muestran en la pantalla en mg/L  $\text{SO}_4^{2-}$ .

### 5.5 Determinación de cobre.

Método: Espectrofotómetro

Longitud de onda: 560 nm

Reactivos y equipos:

- Cubeta de 24 mm
- Agitador.
- Kit de Tableta de Cobre N° 1 y 2.

Precauciones:

Los iones perturbadores incluyen Ag, Cd, Co, Hg, Sb, Sn, grandes cantidades de hierro, así como fosfatos, sulfitos, oxalatos o todas las sustancias reductoras.

Procedimiento:

- Encender el equipo.
- Cargue y ejecute el método AC202924.
- Llenar la cubeta de 24 mm con 10 mL de muestra.
- Colocar la cubeta de muestra en el compartimiento de medición.
- Pulsar la tecla Blank (Blanco) para medir el blanco.
- En otra cubeta añadir tableta Cobre N°1 a 10 mL muestra y triturarla con un agitador, seguidamente disolver agitando.
- Tomar la lectura pulsando la función Sample (Muestra)
- En la misma cubeta añadir una tableta de cobre N°2 y triture la tableta.
- Tomar la lectura pulsando la función Sample (Muestra)

Tablas N° de CAS para reactivos	
Nombre	N° de CAS

#### **4.8 Instructivo de Trabajo para uso de espectrofotómetro.**

Se elaboraron dos instructivos en los cuales se detallan los pasos a seguir para el uso correcto de los equipos Orion AqueaMate y HACH DR 2700.

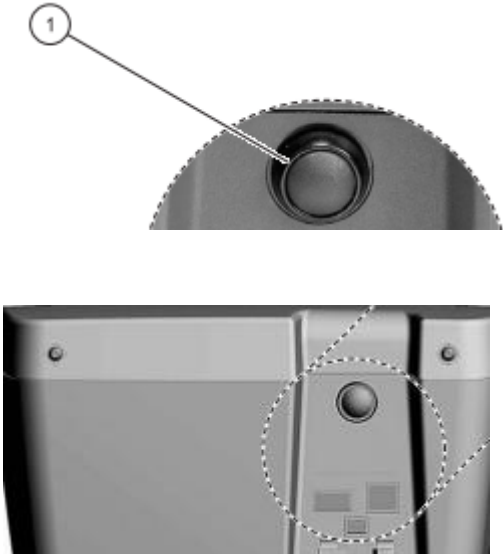
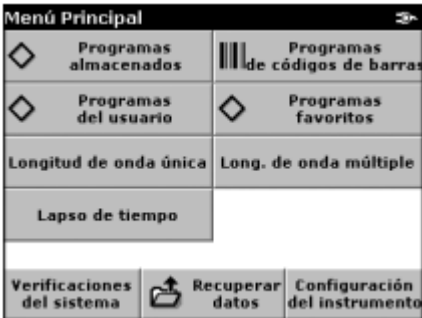
**1. Título.**



Uso de Espectrofotómetro HACH DR 2700

**2. Objetivo.**

Establecer las instrucciones adecuadas para el correcto uso del espectrofotómetro en determinaciones analíticas.

**3. Cuadro estandarizado de trabajo.**

1 Encendido del equipo	2 Seleccionar aplicativo.
	
<p>1.1 Oprimir el interruptor de encendido (Power) que se encuentra en la parte de atrás del equipo.</p>	<p>2.1 En el Menú principal pueden seleccionarse diversos modos operativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Programas almacenados: Los programas almacenados son métodos pre programados que utilizan los reactivos de HACH.</li> <li>- Programas del usuario: Los Programas del usuario hacen posible la realización de análisis personalizados: –Los usuarios pueden programar métodos desarrollados por ellos mismos. –Los métodos existentes de HACH se pueden almacenar como programas del usuario.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Programas favoritos: Enumera los métodos y tests creados por el usuario para dar respuesta a sus propias necesidades.</li> <li>- Longitud de onda única: Las medidas de una sola longitud de onda son: Medidas de absorbancia: La luz absorbida por la muestra se mide en unidades de absorbancia. Medidas de transmitancia (%): Se mide el porcentaje de la luz que atraviesa la muestra y llega al detector. Medidas de concentración: Introduciendo un factor de concentración se pueden convertir los valores medidos de absorbancia en valores de concentración</li> <li>- Longitud de onda múltiple: En este modo, la absorbancia (Abs) o el porcentaje de transmitancia (%T) se miden hasta con cuatro longitudes de onda; además, se calculan las diferencias y relaciones de absorbancia. Asimismo, se realizan conversiones simples en concentraciones</li> </ul>
<p><b>3 Realizar lecturas.</b></p>	<p><b>4 Colocar la muestra en el comportamiento.</b></p>
	

3.1 Luego de seleccionar el programa adecuado, introduzcan la celda con el blanco.	4.1 Abra el comportamiento de las celdas.
3.2 Pulse cero para hacer lectura del blanco.	4.2 Seleccione el adaptador adecuado para el tipo de celda.
3.3 Retire la celda del blanco e introduzca la celda de muestra en el compartimiento.	4.3 Introduzca el adaptador adecuado.
3.4 Pulse medición y aparecerá el resultado.	4.4 Introduzca la celda con la muestra.

#### 4. Anexos y formatos.



**1. Título.**

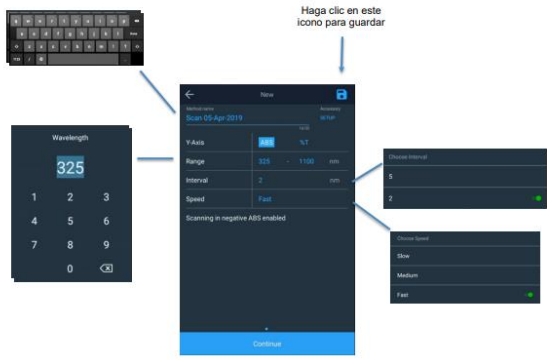

Uso de Espectrofotómetro Orión AqueaMate

**2. Objetivo.**

Establecer las instrucciones adecuadas para el correcto uso del espectrofotómetro en determinaciones analíticas.

**3. Cuadro estandarizado de trabajo.**

1 Encendido del equipo	2 Seleccionar aplicativo.
	
<p>1.1 Oprimir el interruptor de encendido (Power) que se encuentra en la parte de atrás del equipo.</p>	<p>2.1 En el menú principal se visualizan 3 pantallas para navegar.</p> <p>2.2 Seleccionar el icono según el análisis:</p> <p>Iconos:</p> <p>Methods: Librería de métodos</p> <p>Scan: ABS o %T, min, máx, intervalos y velocidad.</p>

	Live display: ABS o %T y longitud de onda específica
<p><b>3 Realizar lecturas.</b></p>	<p><b>4 Colocar la muestra en el comportamiento.</b></p>
 <p>Haga clic en este icono para guardar</p>	 <p>Levante aquí</p>
<p>3.1 En los análisis que los requieran utilizar el aplicativo SCAN.</p> <p>3.2 Al pulsar el nombre del método aparecerá el teclado para editarlo.</p> <p>3.3 Al pulsar en longitud de onda mínima o máxima aparecerán un teclado de longitud de onda.</p> <p>3.4 Al pulsa en los campos de rango o velocidad, aparecerán los teclados emergentes respectivos para editar.</p> <p>3.5 Seleccione la tecla Blank para hacer lectura del Blanco,</p> <p>3.6 Seleccione Measure para hacer lectura de la muestra.</p>	<p>4.1 Levante la tapa del compartimento para introducir la celda con la muestra.</p> <p>4.2 Realice los pasos 3.5 y 3.6 para realizar la lectura correspondiente.</p>

#### 4. Anexos y formatos.

#### **4.9 Propuesta de validación de método analítico para la determinación de Sulfatos y Cobre en agua de uso farmacéutico.**

Se presentan los protocolos elaborados para garantizar y validar las determinaciones de sulfatos y cobre en agua purificada, también se incluye el reporte de dichas validaciones, los resultados de estos documentos permiten verificar si el método cumple con los parámetros de calidad establecidos en la determinación de dichos analitos.

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de cobre.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 1 de 18

### Protocolo de Validación de Métodos Analíticos

Documento elaborado por:		
Nombre	Firma	Fecha
Documento revisado por:		
Nombre	Firma	Fecha
Documento autorizado por:		
Nombre	Firma	Fecha

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de cobre.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 2 de 18

## 1. Objetivo

- 1.1 Demostrar que el método analítico de Espectrofotometría visible para la determinación de Cobre en Agua Purificada sea capaz de cumplir los parámetros de desempeño analítico aplicables y que satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas de su uso pretendido.
- 1.2 Establecer los lineamientos para llevar a cabo la validación Espectrofotometría visible para Agua Purificada
- 1.3 Demostrar que el método analítico es confiable y aplicable para las pruebas de validación y Espectrofotometría visible para Agua Purificada.

## 2. Alcance.

- 1.4 Aplica al método analítico Espectrofotometría visible para Agua Purificada que se analizan en el Laboratorio S.A de C.V.

## 3. Responsabilidades.

- 1.5 Es responsabilidad de los técnicos de validación elaborar los Protocolo de Validación.
- 1.6 Es responsabilidad del coordinador de validaciones, revisar los protocolos y reportes de validación.
- 1.7 Es responsabilidad de los químicos analistas elaborar y ejecutar los protocolos de validación.
- 1.8 Es responsabilidad del jefe de control de calidad la revisión de los protocolos y reportes de validación.

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de cobre.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 3 de 18

#### 4. Fundamento de la prueba.

Se basa en la formación de un complejo coloreado entre el cobre y la biquinolina, que es un compuesto orgánico que actúa como ligando, capaz de unirse al ion de cobre ( $\text{Cu}^{2+}$ ). La biquinolina reacciona con el ion cobre ( $\text{Cu}^{2+}$ ) en solución, formando un complejo de color amarillo-anaranjado, cuya intensidad de color es directamente proporcional a la concentración de cobre en la muestra. Una vez formado el complejo, se mide su absorbancia utilizando un espectrofotómetro. La longitud de onda específica en la que el complejo absorbe la luz es 540-550 nm.

#### 5. Equipos.

Nombre	Marca	Modelo	No. Serie	Calibración / Verificación
Espectrofotómetro UV	Orion Aquamate	7100 Vis	xxxx	Día-Mes-Año

#### 6. Materiales.

- 10 Balones volumétricos de 100 mL.
- 1 Pipeta volumétrica de 1 mL
- 1 Probeta.
- 1 celda de 10 mL

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de cobre.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 4 de 18

#### 7. Reactivos.

Nombre	Grado	Fabricante
Solución estándar de cobre como Cu (NIST), 100 mg/L	Estándar	HACH

#### 8. Preparación de soluciones.

Se utilizará como solución patrón la solución estándar de cobre como Cu (NIST), con una concentración 100 mg/L de cobre.

#### 9. Método Analítico.

Procedimiento:

- Encender el equipo.
- Cargue y ejecute el método AC202924.
- Llenar la cubeta de 24 mm con 10 mL de muestra.
- Colocar la cubeta de muestra en el compartimiento de medición.
- Pulsar la tecla Blank (Blanco) para medir el blanco.
- En otra cubeta añadir tableta Cobre N°1 a 10 mL muestra y triturarla con un agitador, seguidamente disolver agitando.
- Tomar la lectura pulsando la función Sample (Muestra)
- En la misma cubeta añadir una tableta de cobre N°2 y triture la tableta.
- Tomar la lectura pulsando la función Sample (Muestra)

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de cobre.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 5 de 18

## 10. Validación del sistema.

### 10.1 Linealidad del sistema.

Se debe prepara la muestra con 5 concentraciones diferentes de la solución patrón (1.0, 2.0, 3.0, 4.0 y 5.0 mg/ml) y analizándolas por triplicado.

Procedimiento:

A partir de la solución patrón tomar 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 y 5.0 mL y transferirlos a balones volumétricos de 100 mL, llevar a volumen, medir cada una de las muestras y registrar la lectura que indique el espectrofotómetro, determinar la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

Criterio de aceptación
------------------------

$C.V \leq 5.3 \%$
-------------------

### 10.2 Precisión (Repetibilidad).

Se debe preparar la muestra con una concentración de la solución de patrón a 1.0 mg/mL. Esta se debe analizar seis veces en replicas independientes de la muestra, manteniendo las condiciones de día, analista, materiales y equipo.

Procedimiento:

A partir de la solución patrón tomar 1.0 ml con pipeta volumétrica y transferirlo a un balón de 100 mL para obtener una solución con concentración de 1.0 mg/L, tomar 6 lecturas de la muestra y registrarlas la lectura que indique el espectrofotómetro, determinar el coeficiente de variación.

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de cobre.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 6 de 18

Criterio de aceptación
------------------------

C.V $\leq$ 5.3 %
------------------

### 10.3 Exactitud.

Se debe analizar la muestra a tres concentraciones diferentes 1.0, 2.0 y 3.0 mg/mL cada uno de estos por triplicado por el mismo analista, el mismo día.

#### Procedimiento:

Agregar 1.0, 2.0 y 3.0 mL de la solución patrón y transferirlos a un balón volumétrico de 100 mL por separado, preparar por triplicado las soluciones, hacer las respectivas lecturas en el espectrofotómetro, registrar los datos obtenidos y calcular el porcentaje de recuperación.

Criterio de aceptación
------------------------

C.V: 98-101%
--------------

### 10.4 Límite de cuantificación.

Se debe analizar el límite de cuantificación utilizando muestras con concentraciones de 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6 mg/mL, simultáneamente se utilizarán cinco blancos para cada determinación.

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de cobre.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 7 de 18

11. Desviaciones al protocolo.

N/A

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de cobre.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 8 de 18

## 12. Anexos.

Resultados analíticos de la validación del método.

Tabla N°1. Resultados de la linealidad del método para la cuantificación de cobre en Agua Purificada por espectrofotómetro visible.

N° replica	Concentración adicionada de Cobre (mg/ml)	absorbancia (y)	x ^2	y^2	xy
1	1	0.2586	1	0.066874	0.258600
2	2	0.5097	4	0.259794	1.019400
3	3	0.7608	9	0.578817	2.282400
4	4	1.0119	16	1.023942	4.047600
5	5	1.2630	25	1.595169	6.315000
	15	3.8040	55	3.5246	13.9230

Pendiente:

$$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$b_1 = \frac{5(13.9229) - (15)(3.8040)}{5(55) - (15)^2}$$

$$b_1 = 0.2511$$

Coefficiente de determinación.

$$r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)}$$

$$r^2 = \frac{(5(13.9229) - (15)(3.8040))^2}{(5(55) - (15)^2)(5(3.5246) - (3.8040)^2)}$$

$$r^2 = 0.993$$

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de cobre.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 9 de 18

Intervalo de confianza para la pendiente.

$$S_{\left(\frac{y}{x}\right)} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n - 2}}$$

$$S_{\left(\frac{y}{x}\right)} = \sqrt{\frac{3.5246 - (0.2511)(13.923) - (0.0075)(3.8040)}{5 - 2}}$$

$$S_{\left(\frac{y}{x}\right)} = 0.0327$$

$$Sb_1 = S_{\frac{y}{x}} \sqrt{\frac{1}{n \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$Sb_1 = 0.0327 \sqrt{\frac{1}{5 * 55 - \frac{15^2}{5}}}$$

$$Sb_1 = 0.141$$

$$IC_{(\beta_1)} = b_1 \pm t_{0.975, n-2} Sb_1$$

$$IC_{(\beta_1)} = 0.2511 \pm 3.182(0.0046) = 0.2364, 0.2658$$

Intervalo de confianza para la ordenada de origen.

$$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n}$$

$$b_0 = \frac{3.804 - 0.2511 * 15}{5}$$

$$b_0 = 0.0075$$

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de cobre.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 10 de 18

$$S_{b_0} = S_{\frac{y}{x}} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(\sum x)^2}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{b_0} = 0.0327 \sqrt{\frac{1}{5} + \frac{(15)^2}{55 - \frac{(15)^2}{5}}} = 0.1557$$

$$IC_{(\beta_0)} = b_0 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_0}$$

$$IC_{(\beta_0)} = 0.0075 \pm (3.182)(0.1557) = -0.4881, 0.5031$$

Coefficiente de variación de regresión.

$$CV_{\frac{x}{y}} = \frac{s_{\frac{y}{x}}}{\bar{y}} * 100$$

$$CV_{\frac{x}{y}} = \frac{0.0327}{0.7608} * 100 = 4.3\%$$

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de cobre.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 11 de 18

Tabla N°2. Resultados de la precisión (repetibilidad) del método para la cuantificación de cobre en Agua Purificada por espectrofotómetro visible.

N° de replicas	Concentración de Cobre adicionada mg/ml	Absorbancia (y)	Concentración obtenida (mg/mL)	y <sup>2</sup>
1	1	0.263	0.9960	0.069169
2	1	0.264	0.9998	0.069696
3	1	0.265	1.0036	0.070225
4	1	0.265	1.0036	0.070225
5	1	0.267	1.0112	0.071289
6	1	0.266	1.0074	0.070756
	suma	1.5900	suma	0.421360

Media aritmética:

$$\bar{y} = \frac{1.5900}{6}$$

$$\bar{y} = 0.265$$

Desviación estándar.

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{6(0.421360) - (1.5900)^2}{6(6-1)}}$$

$$S = 0.001414$$

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de cobre.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 12 de 18

Coefficiente de variación.

$$\%C. V = S/\hat{y} * 100$$

$$\%C. V = (0.001414/0.265) * 100 = 0.534\%$$

Intervalo de confianza.

$$IC_{(\mu)} = Y \pm t_{0.975, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}}$$

$$IC_{(\mu)} = 0.265 \pm 2.305 \frac{0.001414}{\sqrt{6}} = 0.26367, 0.26633$$

Tabla N°4. Resultados de la Exactitud del método para la cuantificación de cobre en Agua Purificada por espectrofotómetro visible.

Número de replica	y (cantidad adicionada de cobre)	x1 (Abs1)	$\hat{y}$ (cantidad recuperada de Cobre)	% de Recobro
1	1	0.264	1.0013	100.13
2	1	0.265	1.0036	100.36
3	1	0.265	1.0036	100.36
1	2	0.528	2.0013	100.07
2	2	0.527	1.9975	99.88
3	2	0.529	2.0051	100.26
1	3	0.791	2.9990	99.97
2	3	0.792	3.0028	100.09
3	3	0.792	3.0028	100.09
Abs (blanco)	0		Promedio	100.13

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de cobre.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 13 de 18

Recuperación.

$$R(\%) = \frac{\text{Cantidad recuperada}}{\text{Cantidad adicionada}} * 100 = \frac{1.0013}{1} * 100 = 100.13\%$$

Desviación estándar.

$$\bar{Y} = \frac{\sum Y}{n} = \frac{901.21}{9} = 100.13$$

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum Y)^2}{n(n-1)}} = 0.165$$

Intervalo de confianza para la media poblacional.

$$IC_{(\mu)} = Y \pm t_{0.975, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$$IC_{(\mu)} = 100.13 \pm 2.306 \frac{0.165}{\sqrt{9}}$$

$$IC_{(\mu)} = 100.003, 100.257$$

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de cobre.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 14 de 18

Tabla N°5 Resultados del límite de cuantificación del método para la cuantificación de sulfatos en Agua Purificada por espectrofotómetro visible.

N° de repetición	concentración de Cobre (mg/mL)	concentración obtenida (x)	Absorbancia (y)
1	1	1.003604	0.265
2	0.9	0.9049704	0.239
3	0.8	0.8025432	0.212
4	0.7	0.700116	0.185
5	0.6	0.6014824	0.159
	Sumatoria	4.012716	1.060000

Media.

$$\bar{\bar{X}} = \frac{\sum X}{n} = \frac{4.012716}{5} = 0.8025$$

Desviación estándar.

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum x^2) - (\sum x)^2}{n(n-1)}} = 0.1602$$

Límite de detección.

$$LOD = \bar{\bar{X}} + 3s = 0.8025 + 3(0.1602) = 1.2831 \text{ mg/mL}$$

Límite de cuantificación.

$$LOQ(6s) = \bar{\bar{X}} + 6s = 0.8025 + 6(0.1602) = 1.7637 \text{ mg/ml}$$

$$LOQ(10s) = \bar{\bar{X}} + 10s = 0.8025 + 10(0.1602) = 2.4045 \text{ mg/mL}$$

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de cobre.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 15 de 18

### 13. Bibliografía

- Ahumada D, Paredes C, Abella J, González I. Validación de Métodos en Análisis Químico Cuantitativo. Colombia;202
- Guía de Validación de Métodos Analíticos Físicoquímicos [Internet]. El Salvador: OSA; 2023. [citado 10 de octubre de 2023]. Recuperado a partir <https://www.osa.gob.sv/descarga/validacion-de-metodos-analiticos-fisicoquimicos/>

INFORME DE VALIDACIÓN PARA EL MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN DE COBRE EN AGUA PURIFICADA POR ESPECTROFOTOMETRIA VISIBLE		
Elaboro:	Superviso:	Autorizo:
Firmar y fecha:	Firma y fecha:	Firma y fecha:

Resultados de Exactitud		
Resultado	Criterio de aceptación	Dictamen
% de Recobro = 100.13% $IC_{(\mu)} = 100.003, 100.257$	CV = 50-120% $\bar{y} =$ Debe incluirse dentro del intervalo	Conforme
Resultado de Precisión		
CV = 0.534% $\bar{y} = 0.265$ $IC_{(\mu)} = 0.26367, 0.26633$	El porcentaje de coeficiente de variación debe ser $\leq 5.3\%$  $\bar{y} =$ Debe incluirse dentro del intervalo	Conforme
Resultados de Linealidad del Método		
$R^2 = 0.993$ %CV= 4.3% $IC_{(\beta_1)} = 0.2364, 0.2658$ $IC_{(\beta_0)} = -0.4881, 0.5031$	El coeficiente de determinación debe ser mayor a 0.98. El coeficiente de variación debe ser $\leq 5.3\%$ $IC_{(\beta_1)}$ , el valor de la pendiente debe incluirse en el intervalo $IC_{(\beta_0)}$ , el valor de la ordenada debe incluirse en el intervalo	Conforme
Resultados de límite de cuantificación.		
Límite de detección. $LOD = 1.2831mg/mL$  Límite de cuantificación.  $LOQ(6s) = 1.7637mg/mL$ $LOQ(10s) = 2.4045mg/mL$	N/A	Conforme

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de sulfatos.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 1 de 15

### Protocolo de Validación de Métodos Analíticos

Documento elaborado por:		
Nombre	Firma	Fecha
Documento revisado por:		
Nombre	Firma	Fecha
Documento autorizado por:		
Nombre	Firma	Fecha

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de sulfatos.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 2 de 15

## 1. Objetivo

- 1.1 Demostrar que el método analítico de Espectrofotometría visible para la determinación de sulfatos en Agua Purificada sea capaz de cumplir los parámetros de desempeño analítico aplicables y que satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas de su uso pretendido.
- 1.2 Establecer los lineamientos para llevar a cabo la validación Espectrofotometría visible para Agua Purificada
- 1.3 Demostrar que el método analítico es confiable y aplicable para las pruebas de validación y Espectrofotometría visible para Agua Purificada.

## 2. Alcance.

- 1.4 Aplica al método analítico Identidad y Espectrofotometría visible para Agua Purificada que se analizan en el Laboratorio S.A de C.V.

## 3. Responsabilidades.

- 1.5 Es responsabilidad de los técnicos de validación elaborar los Protocolo de Validación.
- 1.6 Es responsabilidad del coordinador de validaciones, revisar los protocolos y reportes de validación.
- 1.7 Es responsabilidad de los químicos analistas elaborar y ejecutar los protocolos de validación.
- 1.8 Es responsabilidad del jefe de control de calidad la revisión de los protocolos y reportes de validación.

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de sulfatos.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 3 de 15

#### 4. Fundamento de la prueba.

Los iones sulfato de la muestra reaccionan con el bario en el reactivo SulfaVer 4 y forman un precipitado de sulfato de bario. La cantidad de turbidez formada es proporcional a la concentración de sulfato. La longitud de onda de medición es de 450 nm para espectrofotómetros o de 520 nm para colorímetros.

#### 5. Equipos.

Nombre	Marca	Modelo	No. Serie	Calibración / Verificación
Espectrofotómetro UV	HACH DR	2700	xxxx	Día-Mes-Año

#### 6. Materiales.

- 10 Balones volumétricos de 25 mL.
- 1 Pipeta volumétrica de 10 mL
- 1 Probeta.
- 1 celda de 10 mL

#### 7. Reactivos.

Nombre	Grado	Fabricante
Solución estándar de sulfato, 2500 mg/L de SO <sub>4</sub> (NIST)	Reactivo	HACH

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de sulfatos.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 4 de 15

## 8. Preparación de soluciones.

Se utilizará como solución patrón la solución estándar de sulfato con concentración de 2500 mg/mL de  $\text{SO}_4$ .

## 9. Método Analítico.

Procedimiento:

- Encender el equipo.
- En el menú principal seleccionar “Programas almacenados”, aparecerá la lista de programas almacenados con números de programa.
- Utilice el teclado alfanumérico o seleccione el programa 680.
- Pulse Inicio para ejecutar el programa. Después de seleccionar el programa, aparecerá la pantalla para ese parámetro.
- La longitud de onda ya está predeterminada, debe ser: 450 nm
- Prepare la muestra: Llene una celda de muestra con 10 mL de muestra.
- Agregue el contenido de un sobre de polvo SulfaVer4 a la celda de muestra.
- Agite la celda de muestra para mezclar. Nota: El polvo no disuelto no afectara la precisión. Se formará turbidez blanca si hay sulfato presente.
- Seleccione el icono de temporizador, comenzara un tiempo de reacción de 5 minutos. Nota: no perturbe la celda durante ese tiempo.
- Preparación del blanco: Llene una segunda celda con 10 mL de agua desmineralizada
- Limpie la celda que contiene el blanco.
- Una vez finalizado el temporizador. Inserte la celda en el compartimiento.
- Pulse el icono de CERO en la pantalla. En la pantalla se leerá 0 mg/L  $\text{SO}_4^{2-}$ .
- Retire la celda del compartimiento.
- Limpie la celda de la muestra.
- Inserte la celda de la muestra en el comportamiento.

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de sulfatos.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 5 de 15

- Pulse el icono de MEDIR en la pantalla. Los resultados se muestran en la pantalla en mg/L  $\text{SO}_4^{2-}$ .

## 10. Validación del sistema.

### 10.1 Linealidad del sistema.

Se debe prepara la muestra con 5 concentraciones diferentes de la solución patrón (100, 200, 300, 400 y 500 ppm) y analizándolas por triplicado.

Procedimiento:

A partir de la solución patrón tomar 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 y 0.5 mL y transferirlos a balones volumétricos de 25mL, llevar a volumen, medir cada una de las muestras y registrar la lectura que indique el espectrofotómetro, determinar la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

Criterio de aceptación
------------------------

$C.V \leq 5.3 \%$
-------------------

### 10.2 Precisión (Repetibilidad).

Se debe preparar la muestra con una concentración de la solución de patrón a 100 ppm. Esta se debe analizar seis veces en replicas independientes de la muestra, manteniendo las condiciones de día, analista, materiales y equipo.

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de sulfatos.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 6 de 15

Procedimiento:

A partir de la solución patrón tomar 0.1 ml con pipeta volumétrica y transferirlo a un balón de 25 mL para obtener una solución con concentración de 100 ppm, tomar 6 lecturas de la muestra y registrarlas la lectura que indique el espectrofotómetro, determinar el coeficiente de variación.

Criterio de aceptación
$C.V \leq 5.3 \%$

10.3 Exactitud.

Se debe analizar la muestra a tres concentraciones diferentes 100, 200 y 300 ppm cada uno de estos por triplicado por el mismo analista, el mismo día.

Procedimiento:

Agregar 0.1, 0.2 y 0.3 mL de la solución patrón y transferirlos a un balón volumétrico de 25 mL por separado, preparar por triplicado las soluciones, hacer las respectivas lecturas en el espectrofotómetro, registrar los datos obtenidos.

Criterio de aceptación
recuperación: 98 -101 %

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de sulfatos.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 7 de 15

#### 10.4 Límite de cuantificación.

Se debe analizar el límite de cuantificación utilizando muestras con concentraciones de 100, 90, 80, 70, 60 ppm, simultáneamente se utilizarán cinco blancos para cada determinación.

#### 11. Desviaciones al protocolo.

N/A

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de sulfatos.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 8 de 15

## 12. Anexos

Resultados analíticos de la validación del método.

Tabla N°1. Resultados de la linealidad del método para la cuantificación de sulfatos en Agua Purificada por espectrofotómetro visible.

N° replica	Concentración adicionada de sulfato (ppm)	absorbancia (y)	x ^2	y^2	xy
1	100	0.057	10000	0.0032	5.7000
2	200	0.113	40000	0.0128	22.6667
3	300	0.167	90000	0.0279	50.1000
4	400	0.225	160000	0.0506	90.0000
5	500	0.282	250000	0.0793	140.8333
	$\Sigma x=1500$	$\Sigma y=0.844$	$\Sigma x^2=550000$	$\Sigma y^2=0.1739$	$\Sigma xy=309.3000$

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de sulfatos.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 9 de 15

Pendiente:

$$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$b_1 = \frac{5(309.30) - (1500)(0.8440)}{5(550,000) - (1500)^2}$$

$$b_1 = 0.000561$$

Coefficiente de determinación.

$$r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)}$$

$$r^2 = \frac{(5(309.30) - (1500)(0.8440))^2}{(5(550,000) - (1500)^2)(5(0.1739) - (0.844)^2)}$$

$$r^2 = 1.001$$

Intervalo de confianza para la pendiente.

$$S_{\left(\frac{y}{x}\right)} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n - 2}}$$

$$S_{\left(\frac{y}{x}\right)} = \sqrt{\frac{0.1739 - (0.000561)(309.30) - (0.0005)(0.8440)}{5 - 2}}$$

$$S_{\left(\frac{y}{x}\right)} = 0.00271$$

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de sulfatos.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 10 de 15

$$Sb_1 = S_{\frac{y}{x}} \sqrt{\frac{1}{n \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$Sb_1 = 0.00271 \sqrt{\frac{1}{5 * 550000 - \frac{1500^2}{5}}}$$

$$Sb_1 = \mathbf{0.000001786}$$

$$IC_{(\beta_1)} = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_1}$$

$$IC_{(\beta_1)} = 0.000561 \pm 3.182(0.000001786) = 0.000566, 0.000555$$

Intervalo de confianza para la ordenada de origen.

$$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n}$$

$$b_0 = \frac{\mathbf{0.844 - 0.000561 * 1500}}{5}$$

$$b_0 = \mathbf{0.0005}$$

$$Sb_0 = S_{\frac{y}{x}} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(\sum x)^2}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$Sb_0 = 0.00271 \sqrt{\frac{1}{5} + \frac{(0.844)^2}{550,000 - \frac{(1500)^2}{5}}} = 0.0129$$

$$IC_{(\beta_0)} = b_0 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_0}$$

$$IC_{(\beta_0)} = 0.0005 \pm (3.182)(0.0129) = -0.0405, 0.0415$$

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de sulfatos.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 11 de 15

Coefficiente de variación de regresión.

$$CV_{\frac{x}{y}} = \frac{s_y}{\bar{y}} * 100$$

$$CV_{\frac{x}{y}} = \frac{0.00271}{0.1688} * 100 = 1.6054\%$$

Tabla N°2. Resultados de precisión (repetibilidad) del método para la cuantificación de sulfatos en Agua Purificada por espectrofotómetro visible.

N° de replicas	Concentración de sulfato adicionada (ppm)	Absorbancia (y)	Concentración obtenida (ppm)	y <sup>2</sup>
1	100	0.0575	102.0205	0.003306
2	100	0.0568	100.7737	0.003226
3	100	0.0572	101.4861	0.003272
4	100	0.0565	100.2394	0.003192
5	100	0.0567	100.5956	0.003215
6	100	0.0564	100.0612	0.003181
		Σ=0.3411		Σ=0.019392

Media.

$$\bar{y} = \frac{0.3411}{6}$$

$$\bar{y} = 0.05685$$

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de sulfatos.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 12 de 15

Desviación estándar.

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{6(0.019392) - (0.3411)^2}{6(6-1)}}$$

$$S = 0.000365$$

Coefficiente de variación.

$$\%C. V = S/\hat{y} * 100$$

$$\%C. V = (0.000365/0.05685) * 100 = 0.64\%$$

Intervalo de confianza.

$$IC_{(\mu)} = Y \pm t_{0.975, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}}$$

$$IC_{(\mu)} = 0.05685 \pm 2.305 \frac{0.000365}{\sqrt{6}} = 0.05650, 0.05719$$

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de sulfatos.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 13 de 15

Tabla N°3. Resultados de la Exactitud del método para la cuantificación de sulfatos en Agua Purificada por espectrofotómetro visible.

Número de replica	y (cantidad adicionada de sulfato)	x1 (Abs1)	$\hat{y}$ (cantidad recuperada de sulfato)	% de Recobro (Y)
1	100	0.057	101.1299	101.13
2	100	0.056	99.3488	99.35
3	100	0.057	101.1299	101.13
1	200	0.112	199.0904	99.55
2	200	0.113	200.8715	100.44
3	200	0.113	200.8715	100.44
1	300	0.169	300.6131	100.20
2	300	0.168	298.8320	99.61
3	300	0.169	300.6131	100.20
Abs (blanco)	0		Promedio	100.23

Recuperación.

$$R(\%) = \frac{\text{Cantidad recuperada}}{\text{Cantidad adicionada}} * 100 = \frac{101.9}{100} * 100 = 101.13\%$$

Desviación estándar.

$$\bar{Y} = \frac{\sum Y}{n} = \frac{901.05}{9} = 100.12$$

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum Y)^2}{n(n-1)}} = 0.655$$

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de sulfatos.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 14 de 15

Intervalo de confianza para la media poblacional.

$$IC_{(\mu)} = Y \pm t_{0.975, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$$IC_{(\mu)} = 100.12 \pm 2.306 \frac{0.655}{\sqrt{9}}$$

$$IC_{(\mu)} = 99.62, 100.62$$

Tabla N°4 Resultados del límite de cuantificación del método para la cuantificación de sulfatos en Agua Purificada por espectrofotómetro visible.

N° de repetición	Concentración de sulfato (ppm)	Concentración obtenida (x)	Absorbancia (y)
1	100	100.24	0.0565
2	90	90.09	0.0508
3	80	79.93	0.0451
4	70	69.96	0.0395
5	60	59.99	0.0339
	Sumatoria	400.208	0.226

Media.

$$\bar{\bar{X}} = \frac{\sum X}{n} = \frac{400.208}{5} = 80.042$$

Desviación estándar.

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum x^2) - (\sum x)^2}{n(n-1)}} = 15.85$$

Laboratorio	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS		
Prueba	Método de espectrofotometría Visible para la determinación de sulfatos.		
Emisión	N/A	Materia prima	Agua purificada
Vigencia		Página	Página 15 de 15

Límite de detección.

$$LOD = \bar{\bar{X}} + 3s = 80.042 + 3(15.85) = 127.592 \text{ ppm}$$

Límite de cuantificación.

$$LOQ(6s) = \bar{\bar{X}} + 6s = 80.042 + 6(15.85) = 175.142 \text{ ppm}$$

$$LOQ(10s) = \bar{\bar{X}} + 10s = 80.042 + 10(15.85) = 238.542 \text{ ppm}$$

### 13. Bibliografía

- Ahumada D, Paredes C, Abella J, González I. Validación de Métodos en Análisis Químico Cuantitativo. Colombia; 20
- Guía de Validación de Métodos Analíticos Físicoquímicos [Internet]. El Salvador: OSA; 2023. [citado 10 de octubre de 2023]. Recuperado a partir <https://www.osa.gob.sv/descarga/validacion-de-metodos-analiticos-fisicoquimicos/>

INFORME DE VALIDACIÓN PARA EL MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN DE SULFATOS EN AGUA PURIFICADA POR ESPECTROFOTOMETRIA VISIBLE		
Elaboro:	Superviso:	Autorizo:
Firmar y fecha:	Firma y fecha:	Firma y fecha:

Resultados de Exactitud		
Resultado	Criterio de aceptación	Dictamen
% de Recobro = 100.23% $IC_{(\mu)} = 99.62, 100.62$	El porcentaje de recuperación debe estar entre el rango de 98 – 101% $\bar{Y}$ = Debe incluirse dentro del intervalo	Conforme
Resultado de Precisión		
CV = 0.64% $\bar{y} = 0.05685$ $IC_{(\mu)} = 0.05650, 0.05719$	El porcentaje de coeficiente de variación debe ser $\leq 5.3\%$ $\bar{y}$ = Debe incluirse dentro del intervalo	Conforme
Resultados de Linealidad del Método		
$R^2 = 1.001$ %CV= 1.6054% $IC(\beta_1) = 0.000566, 0.000555$ $IC(\beta_0) = 0.0405, 0.0415$	El coeficiente de determinación debe ser mayor a 0.98. El coeficiente de variación debe ser $\leq 5.3\%$ $IC(\beta_1)$ , el valor de la pendiente debe incluirse en el intervalo $IC(\beta_0)$ , el valor de la ordenada debe incluirse en el intervalo	Conforme
Resultados de límite de cuantificación.		
Límite de detección. $LOD = 127.592 \text{ ppm}$  Límite de cuantificación.  $LOQ(6s) = 175.142 \text{ ppm}$ $LOQ(10s) = 238.542 \text{ ppm}$	N/A	Conforme

#### **4.10 Mejora Continua.**

Se elaboró un procedimiento para la identificación y seguimiento de oportunidades de mejora continua, con el objetivo de buscar optimizar los procesos y que el personal conozca y participe en el proceso.

<b>Laboratorio</b>	<b>Código:</b>	PEO-Área- correlativo
	<b>Versión:</b>	
<b>Procedimiento Operativo Estándar</b>	<b>Fecha de emisión:</b>	
<b>Mejora Continua</b>	<b>Vigencia:</b>	
	<b>Página:</b>	1 de 3

Logo

<b>Responsable</b>	<b>Firma</b>	<b>Fecha</b>
Elaboro		
Reviso		
Autorizo		

### 1. Objetivo.

Establecer el procedimiento sistemático para implementar y mantener un proceso de mejora continua en el laboratorio

### 2. Alcance.

Este procedimiento aplica a todas las áreas del laboratorio.

### 3. Definiciones.

**Mejora continua:** Proceso de revisión continuo de los procesos, productos y servicios para aumentar la eficiencia, reducir errores y mejorar la calidad.

**CAPA:** Acciones correctivas y Preventivas, un sistema para identificar, investigar y corregir problemas para evitar su recurrencia.

**Ciclo PDCA:** Metodología de mejora continua basa en las fases de Planificar (Plan), Hacer (Do), Verificar (Check) y Actuar (Act).

**Oportunidad de mejora:** Diferencia detectada en la organización, entre una situación real y una situación deseada.

### 4. Responsabilidades.

**Gerente de Calidad:** Responsable de supervisar el proceso de mejora continua y de asegurar la implementación de las acciones de mejora.

**Jefes de Departamento:** Responsables de identificar áreas de mejora dentro de sus respectivos departamentos y de ejecutar los planes de mejora

**Personal:** Participa activamente en la identificación de problemas y propuestas de mejora.

### 5. Proceso

Qué/Quien	Actividad
1.	1.1 Comunicar sugerencias e iniciativas para mejora continua de procesos, del sistema de Gestión de la calidad, mediante el

Comunicar una mejora/ Todo el personal de Laboratorio	formato de propuesta de mejora continua F01-PEO-ASC-001 Formato de propuesta de mejora continua y presentarlo al Coordinador de mejora de procesos.
2. Revisión de propuesta/Coordinador de mejora de procesos.	2.1 Coordinador revisa la propuesta de mejora continua. 2.2 De ser necesario correcciones, Coordinador debe informar al responsable de la mejora para que efectúe las correcciones correspondientes. 2.3 De no haber correcciones, Coordinador da visto bueno para que el responsable de la mejora implemente las acciones necesarias.
3. Presentación de la mejora de proceso/Responsable de la mejora continua	3.1 El responsable de la mejora continua debe presentar al dueño del proceso las oportunidades de mejora.
4. Plan de Acción/ Dueño del proceso	4.1 Dueño del proceso debe definir el plan de acción de mejora, considerando recursos, actividades, fechas compromiso, indicadores de desempeño.
5. Validación del plan de acción/Coordinador de mejora de procesos	5.1 El dueño del proceso debe presentar el plan de acción al coordinador de mejora de procesos, mediante correo electrónico. 5.2 Coordinador de mejora de procesos debe revisar y validar el plan de acción presentado por el dueño del proceso.
6. Ejecución del plan de acción/Dueño del proceso	6.1 EL dueño del proceso debe ejecutar el plan de acción en las fechas compromisos y presentar los avances cada 15 días, hasta su finalización.
7. Seguimiento de la ejecución del plan de acción/Coordinador de mejora de procesos	7.1 Coordinador de procesos debe revisar los reportes de avance cada 15 días y dar retroalimentación en un plazo máximo de 5 días después de haber recibido el informe.

<p>8. Finalización de la implementación/Dueño del proceso/Coordinador de mejora de procesos</p>	<p>8.1 Dueño del proceso debe presentar el reporte final de la implementación de la mejora de procesos.</p> <p>8.2 Coordinador da por cerrado el seguimiento por parte del área de mejora de procesos.</p>
---	--

**6. Referencias.**

**7. Anexos.**

## **CAPITULO V**

## 1.0 CONCLUSIONES

1. Para garantizar la validez y calidad de los resultados en la determinación de Cobre y Sulfato en agua purificada de uso farmacéutico utilizando espectrofotometría visible, el laboratorio implementa un sistema integral que permite asegurar el cumplimiento del Reglamento Técnico Centroamericano, la precisión y exactitud de los resultados, así como también la mejora continua de los procesos involucrados. Esto permite obtener resultados confiables que cumplan con los estándares requeridos en la industria farmacéutica.
2. El Laboratorio opera bajo las Buenas Prácticas de Manufactura para dar conformidad a las regulaciones establecidas por la Dirección Nacional de Medicamentos, de tal forma que garantiza que sus procedimientos y resultados cumplen con los altos estándares de calidad.
3. El Laboratorio implementa controles de calidad desde la toma de muestras hasta el análisis final minimizando la probabilidad de errores y asegurando la validez de los resultados.
4. El Laboratorio farmacéutico cuenta con un sistema de mejora continua que permite identificar y corregir posibles deficiencias en los procesos, así como darle seguimiento para evaluar su eficiencia mediante indicadores de desempeño.
5. El Laboratorio cuenta con métodos validados para asegurar los resultados en la determinación de Cobre y Sulfatos en agua purificada son precisos y reproducibles.
6. El laboratorio dispone de una hoja de especificaciones de calidad del agua purificada, que permite comparar los resultados obtenidos y verificar que cumplen con los parámetros establecidos por ente rector sanitario del país en cuanto a la concentración de cobre y sulfatos.

## **CAPITULO VI**

## **6.0 RECOMENDACIONES.**

1. El Laboratorio debe desarrollar e implementar procedimientos estandarizados que sean de fácil comprensión para cualquier persona que esté involucrada en los procesos, estos deben detallar de forma concisa las directrices que se deben seguir para cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura.
2. El laboratorio debe contar con un programa de capacitación continua para el personal del laboratorio farmacéutico, este plan debe tomar en cuenta la difusión de los procedimientos a todo el personal involucrado en los procesos.
3. El Laboratorio debe mantenerse actualizado con las regulaciones establecidas por la Dirección Nacional de Medicamentos y otras normativas internacionales aplicables.
4. El área de Garantía de Calidad debe realizar auditorías internas para verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.
5. El Laboratorio de control de Calidad debe contar con estándares de referencia certificadas para la calibración de equipos y la validación de métodos.
6. El Laboratorio debe contar con un comité de calidad multidisciplinario el cual se encargue de implementar un sistema de gestión de calidad que permita identificar oportunidades de mejora, acciones correctivas y preventivas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Organización de las Naciones Unidas. Buenas prácticas de manufactura de la OMS: agua para uso farmacéutico. Ginebra. 2005. Informe Nro. 39, Anexo 3.
2. Reglamento RTCA 11.03.42:07 Técnico Centroamericano: productos farmacéuticos medicamentos de uso humano. Buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica. Anexo de la Resolución No. 339-2014 (COMIECO-LXVII). 2014.
3. Consejo Nacional de Agua Potable y Saneamiento. Calidad del agua para consumo humano. Honduras. 2020.
4. Pabón S., Benítez R., Sarria R., Gallo, J. Contaminación del agua por metales pesados, métodos de análisis y tecnologías de remoción. Scielo. Colombia. 2021. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1909-83672020000100009](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1909-83672020000100009)
5. Sancha A. Presencia de Cobre en Aguas de Consumo Humano: Causas, Efectos y Soluciones. Universidad de Chile. Chile, 2010.
6. Severiche A, González H. “Evaluación analítica para la determinación de sulfatos en aguas por método turbidimétrico modificado”. Ing. USBMed. Colombia. 2012.Vol. 3, No. 2, pp. 6-11. ISSN: 2027-5846. 2012.
7. International Organization for Standardization. ISO 9001:2015 Quality management systems - Requirements. 5th ed. Ginebra: ISO; 2015.
8. Ministerio De fomento. Sistema de Gestión de la Calidad según ISO 9001:2000. Anexo I.A2 Elaboración del Manual de la calidad. España. 2005. <https://www.transportes.gob.es/transporte-terrestre/calidad/mejora-continua-en-gestion-del-transporte/-i-sistema-de-gestion-de-la-calidad-segun-iso-90012000/sistema-de-gestion-de-la-calidad-segun-iso-90012000>.

9. Rodríguez B. La validación en la Industria. Lulu.com. Venezuela. 2009.  
[https://www.google.com/sv/books/edition/La\\_validaci%C3%B3n\\_en\\_la\\_Industria/AR5\\_AgAAQBAJ?hl=es&gbpv=0](https://www.google.com/sv/books/edition/La_validaci%C3%B3n_en_la_Industria/AR5_AgAAQBAJ?hl=es&gbpv=0)
10. Morales E. Diseño de un sistema de agua purificada. Universidad Autónoma de México. México. 2012.
11. Reyes B. Metodología para muestreo de los sistemas de agua. Lifescienceslab. Cuba.2015.  
<http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.1.1240.0163>
12. Díaz N, Ruiz J, Reyes E, Cejudo A, Novo J, Peinado J, Fiñana I. Espectrometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas. Universidad de Córdoba. España. 2010. p. 1-8.
13. HACH. Manual Del Usuario DR 2700. 2013.
14. Thermo Fisher Scientific Inc. Manual del Usuario del Orion AquaMate. Espectrofotómetros AQ7100 Vis y AQ8100 UV-Vis. 2019.

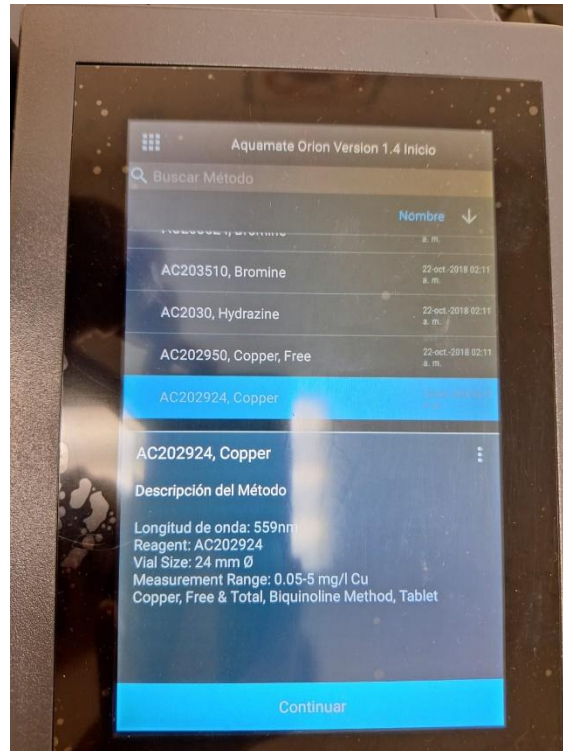
# ANEXOS

## ANEXO N° 1



**Figura N° 2.** Espectrofotómetro HACH DR 2700

## ANEXO N°2



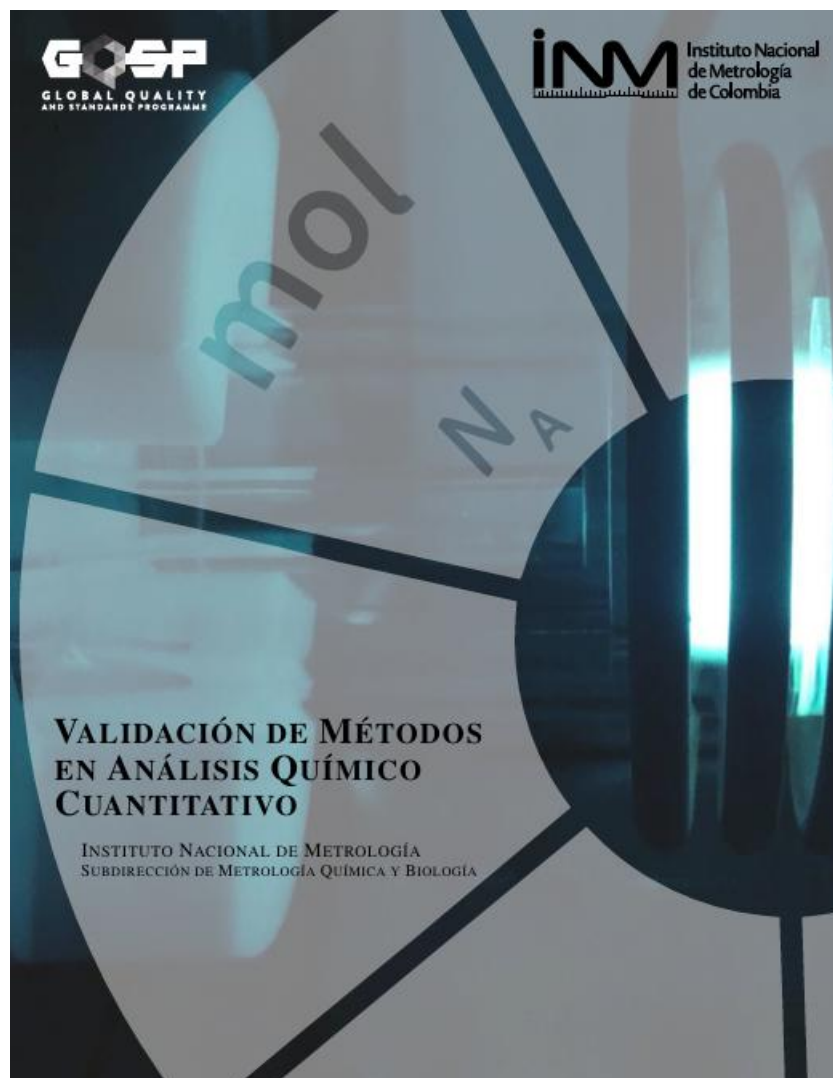
**Figura N° 3.** Espectrofotómetro Orion AqueaMate

### ANEXO N° 3



**Figura 4.** Kit de Calibración.

## ANEXO N°4



**Figura 5.** Libro Validación de Métodos en Análisis Químico Cuantitativo.