

120
20J.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

GUIA EN LA VALIDACION DEL SISTEMA DE
GENERACION DE AGUA CALIDAD INYECTABLE

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
GABRIELA RIVERA PAREDES



TESTIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1993



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION.....	1
CAPITULO 1: INFORMACION GENERAL.....	4
A. La Industria Farmacéutica.....	5
B. Características del Agua para Uso Farmacéutico....	9
C. Sistemas de Obtención de Agua para Uso Farmacéutico.....	16
CAPITULO 2: VALIDACION.....	20
A. Desarrollo del concepto de Validación.....	21
B. Validación de Procesos.....	23
C. Clases de Validación.....	25
D. Por que Validar?.....	28
E. Componentes de la Validación.....	31
F. Protocolos de Validación.....	37
Capitulo 3. Especificación del Equipo y Sistema.....	40
A. Descripción del Sistema, Construcción y Operación.	41
B. Filtros.....	48
C. Ablandadores.....	73
D. Deionizadores Aniónicos/Catiónicos.....	78
E. Destilación.....	86
F. Osmosis Inversa.....	90
G. Sistema de Toma y Distribución.....	94
H. Instrumentación.....	102
I. Sistemas de Sanitización.....	108
J. Servicios Auxiliares.....	112
K. Documentación y Programa de Monitoreo.....	113

CAPITULO 4. EVALUACION DEL SISTEMA.....	110
A. Programa de Validación.....	117
B. Guía de Validación.....	129
CONCLUSIONES.....	147
ANEXO 1.....	150
ANEXO 2.....	155
BIBLIOGRAFIA.....	161

INTRODUCCION

El presente trabajo de tesis tiene como objetivo proporcionar una guía útil para la Validación de un Sistema de Generación de Agua Calidad Inyectable.

En un principio por medio de una breve panorámica se tratará de situar al lector dentro de lo que es la Industria Farmacéutica en México y en algunos países del mundo, para después introducirnos en el mundo de las formas farmacéuticas de dosificación parenteral y su importancia y de forma inherente la importancia del Agua Calidad Inyectable como ingrediente básico y funcional.

Posteriormente se tratará el tema de la validación, desde el desarrollo de su concepto, definición, validación de procesos, tipos de validación, objetivos que se pretenden al validar como lo es el asegurar que las metas de calidad de un determinado producto en este caso el Agua Calidad Inyectable se cumplan, así como también el reducir la dependencia en pruebas intensivas al producto. La importancia de validar el proceso se traducirá en ahorro de tiempo y dinero por la reducción de análisis, reprocesos y controles en el proceso.

Después se proporcionarán especificaciones completas para el equipo y sistema de generación de agua calidad inyectable (filtros de arena, filtros de carbón, filtros de cartucho, intercambiadores iónicos, destiladores, unidades de ósmosis inversa, sistema de toma y distribución, instrumentación, documentación y servicios auxiliares). Con esto se pretende dar una idea de las características con que debe cumplir el equipo y sistema, manejo, sanitización, etc. y así diseñar un sistema que debidamente validado proporcione agua de la calidad física, química y microbiológica deseada. El sistema deberá ser visto en su totalidad, porque factores de diseño y operación afectan cualquier operación unitaria dentro del sistema trayendo como consecuencia efectos acumulativos en todo el proceso.

Por último una vez comprendido lo que es la validación, sus objetivos e importancia y conociendo el equipo y sistemas necesarios de un Sistema de Generación de Agua, se aplican estos conceptos para generar un programa completo de validación del sistema anteriormente propuesto. Se dará información del procedimiento de validación, puntos a validar, puntos de muestreo, frecuencia con que deberán realizarse dichos muestreos de manera de proporcionar al usuario una evidencia documentada la cual nos dará la seguridad de que el proceso producirá consistentemente agua con las especificaciones y atributos de calidad requeridos y predeterminados, siendo este mecanismo "La Guía de Validación", objetivo del presente trabajo.

CAPITULO 1

INFORMACION GENERAL

A. LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

1. PANORAMICA DEL MERCADO MUNDIAL.

El mercado mundial farmacéutico en 1990 ascendió aproximadamente a 150 mil millones de dólares (mmd) y se estima que para el año 2000 tendrá un valor de 270 mmd.

El mercado de los Estados Unidos en 1990 tuvo un valor de 21 mmd, esperándose que para el inicio del siglo XXI tendrá un valor cercano a los 33 mil 500 md. Japón registró en 1990 un mercado de 20 mil 550 md a inicios de la presente década y hacia el año 2000 se estima que el valor de su mercado farmacéutico ascenderá a 38 mil 500 md, perfilándose como una de las potencias industriales en ésta rama.

En relación a América Latina, las estimaciones señalan que en el mismo período. Brasil -el principal mercado de la región- incrementará su mercado de 7 mil 850 md a 20 mil 775 md. Se estima que el mercado farmacéutico de México crecerá de 3 mil 800 md en 1990 a 10 mil md para el año 2000.

Conviene señalar que en 1990, el mercado mexicano tenía una magnitud similar a los mercados de Argentina y Reino Unido y era superior al de España. Esta tendencia indica que el mercado mexicano puede convertirse en uno de los mercados más grandes del continente americano durante los próximos años.[1]

2. EL MERCADO FARMACEUTICO EN MEXICO.

En la década de los ochenta, el mercado farmacéutico en México, al igual que la economía nacional, registró una evolución dual. Si

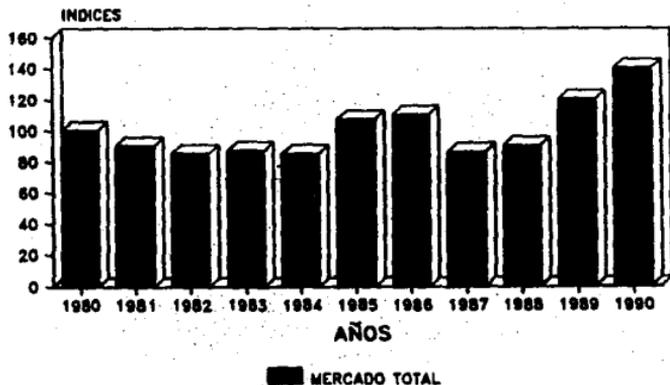
bien a lo largo del periodo 1980-1984, el mercado total de fármacos observó una tendencia recesiva pero estable, el mercado privado registró un retroceso significativo (100 a 77.4) en el lapso 1984-1986 la brecha entre el valor del mercado total y el mercado privado disminuyó, para volver a crecer marginalmente durante el periodo 1986-1988.

Cabe señalar, que la tendencia observada en ambas variables en 1990 indicó un aumento relativo en la participación del mercado privado en el total para los años noventa.

Asimismo, conviene remarcar que el mercado farmacéutico privado experimentó un crecimiento real importante (75.7 a 125.2) de 1988 a 1990; este crecimiento fue superior al ritmo de expansión del mercado total, que también se recuperó en este lapso.

El mercado farmacéutico total, en el periodo comprendido entre 1980 y 1990 creció (de 100 a 133), mientras que el mercado privado registró una expansión real (de 100 a 125).{1}

CRECIMIENTO DEL MERCADO FARMACEUTICO. INDICES DE CRECIMIENTO.



FUENTE : CANIFARMA ENERO-FEBRERO 1992.

En 1990, la industria farmacéutica en México generó un producto interno bruto de 5 mil 202 millones de pesos. Este indicador registró el año pasado un crecimiento de 5.2% a precios constantes en relación al año de 1989.

Con respecto al consumo de medicamentos per cápita, este ascendió a 73 mil 478 pesos anuales, en tanto que el número de piezas consumidas por cada mexicano en el mismo lapso fue de 12 unidades.

En la actualidad la industria farmacéutica en México está compuesta por un conjunto de 85 empresas con actividad farmaquímica y un total de 380 laboratorios en todo el país.

Este sector manufacturero da empleo a más de 51 mil personas y produce alrededor de siete mil productos, los cuales conforman un mercado notablemente diversificado, toda vez que los bienes farmacéuticos alcanzan un monto de 19 mil presentaciones diferentes.[2]

El sector farmacéutico maneja un amplio mercado de productos inyectables, de hecho el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud en su última edición (24/julio/1989) presenta 174 formas farmacéuticas consideradas como parenterales en las cuales se puede apreciar que éstos son utilizados en diferentes grupos de procesos infecciosos o profilácticos en diversos padecimientos. Su uso se ha incrementado a pesar de que la elección de ellos por los médicos es considerada como una alternativa sólo en padecimientos severos o críticos y no de primera elección debido a las ventajas que ofrecen. La obtención inmediata de una respuesta fisiológica, su efectividad en el caso de medicamentos que no son efectivos por administración oral o bien que son destruidos por las secreciones digestivas, así como su completa biodisponibilidad, son algunas de las razones que hacen de la forma farmacéutica inyectable una de las más utilizadas en el país.

El ingrediente básico y funcional en éstas formas farmacéuticas es el Agua Calidad Inyectable por lo que el estudio de los procesos que conducen a su obtención merecen especial interés.

B. CARACTERISTICAS DEL AGUA PARA USO FARMACEUTICO.

El vehiculo ideal y más usado para inyectables es el agua. Desde el punto de vista fisiológico es especialmente adecuado, ya que entra en la composición de todos los líquidos de nuestro organismo ejecutando funciones vitales. Pero también física y químicamente el agua es, en la mayoría de los casos, el vehiculo de elección. Muchas de las sustancias se disuelven muy bien en ella y gracias a su alta constante dieléctrica ($D=80.00$), la disociación de los electrólitos es también elevada ya que queda reducida la fuerza de atracción entre las cargas eléctricas compuestas. Esto es importante ya que aumenta favorablemente la intensidad del efecto del medicamento y la velocidad de su absorción.[4]

El monitoreo de los parámetros de calidad del agua que entra a la planta farmacéutica es necesario para asegurar un suministro aceptable de agua.

El agua potable, la cual debe cumplir con los requisitos del Reglamento Federal sobre Obras de Provisión de Agua Potable y con los lineamientos para la Calidad del Agua Potable de la Organización Mundial de la Salud, y que es liberada por sistemas municipales y otros sistemas públicos locales o reservorios privados, es el material del que se parte para la fabricación de los diferentes tipos de agua usados en la industria farmacéutica.

La Farmacopea USP XXII clasifica diferentes tipos de agua. De éstos el Agua Purificada y el Agua Inyectable representan materiales empleados como ingredientes, mientras que los demás representan en sí, preparados farmacéuticos.[5]

La principal diferencia entre estos tipos de agua es que el Agua para Inyección debe cumplir con un límite máximo especificado

para el contenido de endotoxinas bacterianas (sustancias pirogénicas). [6]

1. AGUA PURIFICADA.

El Agua Purificada es agua obtenida por destilación, intercambio iónico, ósmosis inversa, u otro método apropiado. Es preparada a partir de agua que cumple con las regulaciones de la Agencia Federal de Protección Ambiental con respecto a agua potable. No contiene sustancias añadidas.

El Agua Purificada es destinada a usarse como un ingrediente en la preparación de diferentes formas farmacéuticas. Cuando se usa para formas de administración estériles, diferentes a las de administración parenteral, el artículo es procesado de modo que cumpla con los requerimientos de las Pruebas de Esterilidad, o primero se hace el Agua Purificada Estéril y posteriormente se protege contra la contaminación microbiana. No debe usarse el Agua Purificada en la preparaciones destinadas a la administración parenteral. Para tales propósitos se utiliza a Agua para Inyección, Agua Bacteriostática para Inyección o Agua Estéril para Inyección. [5]

Debido a que el Agua Purificada puede poseer diferentes cargas microbianas dependiendo de su método de obtención, distribución y/o almacenamiento, se hace menester establecer criterios generales para practicar las acciones correctivas necesarias cuando éstas sean requeridas. En general, debe considerarse que todo método empleado para el tratamiento y purificación del agua debe ser diseñado, certificado y validado antes de iniciar su operación, y controlado adecuadamente durante su proceso, de manera que se garantice la obtención de agua con la calidad química, física y microbiológica deseada. [7]

Las especificaciones de calidad que debe cumplir se encuentran resumidas en la Tabla 1

Tabla 1

ESTANDARES DE CALIDAD PARA AGUA DE USO FARMACÉUTICO		
PROPIEDADES	AGUA PURIFICADA	AGUA INYECTABLE
pH	5.0-7.0	5.0-7.0
Cloro	No hay opalescencia	No hay opalescencia
Sulfatos	No hay turbidez	No hay turbidez
Amoníaco	≤0.3 ppm	≤0.3 ppm
Calcio	No hay turbidez	No hay turbidez
Dióxido de Carbono	La solución permanece clara	La solución permanece clara
Metales Pesados	Satisface prueba USP	Satisface prueba USP
Sustancias Oxidables	Satisface prueba USP para permanganato.	Satisface prueba USP para permanganato.
Sólidos Totales	≤10 mg/L	≤10 mg/L
Cuenta Total Bacteriana	≤50 UFC/mL	≤10 UFC/mL
Pyrogénos	No Especificado	≤0.25 UE/mL

FUENTE: USP XXI

2. AGUA INYECTABLE.

Es agua purificada por destilación u ósmosis inversa. No contiene sustancias añadidas y debe cumplir con límites máximos para el contenido de endotoxinas bacterianas (sustancias pirogénicas).

El Agua para Inyección es usada como solvente en la preparación de soluciones parenterales. Cuando se usa en la preparación de soluciones parenterales sujetas a esterilización final, deben utilizarse medios apropiados para minimizar el crecimiento microbiano, o primero se obtiene el Agua para Inyección Estéril y posteriormente se protege contra la contaminación microbiana. Para soluciones parenterales que son preparadas bajo condiciones asepticas y que no son esterilizadas por una filtración apropiada en el contenedor final, primero se obtiene el Agua para Inyección Estéril y posteriormente, se protege contra la contaminación microbiana. [5]

Debe ser inodora, incolora, clara, con un pH entre 5.0 y 7.0. Las especificaciones de pureza limitan la cantidad de cloro, calcio, sulfatos, amoníaco, dióxido de carbono, metales pesados y sólidos disueltos. [8] (Tabla 2).

3. AGUA ESTÉRIL PARA INYECCION.

Es agua inyectable esterilizada y envasada de manera apropiada. No contiene agentes antimicrobianos u otras sustancias añadidas.

Este tipo de agua se emplea principalmente como disolvente de productos parenterales como lo son sólidos estériles que deben ser distribuidos secos debido a su limitada estabilidad en solución. Debe ser envasada en contenedores de una sola dosis de no más de 1 litro. [5]

Es permitido un mayor contenido de sólidos totales que en el Agua Inyectable para lixiviar el material del contenedor de vidrio durante el proceso de esterilización. Cuando es envasada en contenedores de 30 ml o menos, el límite es de 40 ppm; en contenedores entre 30 y 100 ml, 30 ppm; y en mayores de 100 ml, 20 ppm. [8]

4. AGUA BACTERIOSTÁTICA PARA INYECCION.

El Agua Bacteriostática para Inyección es Agua Estéril para Inyección que contiene uno o más agentes antimicrobianos.

Tiene el mismo uso que el Agua Estéril para Inyección, cumple con los mismos estándares, con la excepción de que puede ser envasada en contenedores de una sola dosis o de dosis múltiples de no más de 30ml .

Debe emplearse asegurándose de la compatibilidad de él o los agentes antimicrobianos y los fármacos que serán disueltos en ella. [5]

5. AGUA ESTERIL PARA IRRIGACION.

El Agua Estéril para Irrigación es Agua para Inyección esterilizada y convenientemente envasada. No contiene agentes antimicrobianos u otras sustancias añadidas.

Este tipo de agua cumple con la mayoría de los requerimientos del Agua para Inyección Estéril, con las siguientes excepciones:

- a. Tamaño del envase. Debe tener un volumen mayor a 1 litro.
- b. Diseño del envase. Debe de estar diseñada de forma que permita vaciar rápidamente su contenido.

c. No es necesario que cumpla con requerimientos de material particulado de inyecciones de gran volumen para infusiones de una sola dosis.(5)

Tabla 2

AGUA PARA USO FARMACEUTICO

TIPO	METODO DE PREPARACION	LIBRE DE PIROGENOS	ESTERIL	ENVASE	AGENTES BACTERIOSTATICOS	USO
Agua Purificada USP	Destilación Intercambio Iónico	No	No	Contenedores bien cerrados	No	Disolvente farmacéutico
Agua para Inyección U.S.P.	Destilación Osmosis Inversa	Si	No	1. Usase dentro de 24 hrs. o almacenase por debajo de 5°C; o por arriba de 80°C; o 2. esterilizase o 3. desechase	No	Manufactura de productos parente- rales que serán esterilizados
Agua Estéril para Inyección U.S.P. ^A +	Destilación Osmosis Inversa	Si	Si	Contenedores de uno solo dosis	No	Mismo que el Agua para Inyección; como disolvente estéril para sólidos estériles, para dilución de soluciones estériles acompañadas de una técnica aséptica.
Agua Bacteriostática para Inyección U.S.P. ^A +	Destilación Osmosis Inversa	Si	Si	Contenedores de uno solo dosis o de dosis múltiple	Si	Mismo que el disolvente estéril
Agua Estéril para Irrigación ^A	Destilación Osmosis Inversa	Si	Si	Contenedores mayores de un litro, de boca ancha; rotulados "No Inyectable"	Si	Solución de Irrigación

^A No existen sustancias añadidas incluyendo agentes bacteriostáticos.

+ No es propia para inyección intravascular sin haberse hecho isotónica.

FUENTE: STERILE DOSAGE FORMS. SALVATORE TURCO

^A Considérese la compatibilidad entre el agente bacteriostático y el fármaco.

^A Se utiliza Alcohol Bencílico o combinaciones de Eteres de Parabeno.

C. SISTEMAS PARA LA OBTENCION DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO.

Cada componente del sistema generador de Agua para uso farmacéutico deberá tener definido un nivel de calidad aceptable y criterios de desarrollo de sus funciones. Debe funcionar de manera que eleve la calidad del agua y mantenga su pureza. Empezando con el agua de alimentación, cada paso estará encaminado a mejorar la calidad del agua.

Para diseñar el sistema total, se deberán desarrollar especificaciones y procedimientos de operación para cada subsistema. Los subsistemas pueden incluir:

1. SISTEMAS DE PRETRATAMIENTO. Estos pueden ser divididos en dos categorías:

a. Filtración.

Incluye filtros de arena, carbon, etc.

Durante el proceso de filtración el agua es forzada a pasar a través de la membrana o medio filtrante, con poros de diámetro definido, reteniendo las partículas de mayor tamaño con respecto a los poros, en la superficie de la membrana o medio, contribuyendo a la retención de algunas partículas de menor tamaño.

b. Tratamiento Primario.

Incluye ablandadores de agua, sistemas de intercambio iónico. En ambos sistemas el proceso consiste en pasar el agua a través de resinas de intercambio iónico, las cuales remueven los iones produciendo agua purificada.

El intercambio iónico consta de dos fases que pueden estar separadas o mixtas: catiónica (elimina cationes como calcio, magnesio, sodio, etc) y aniónica (elimina iones carbonato, bicarbonato, cloruro, etc).

El ablandador de agua es el más común de los intercambiadores iónicos y elimina la dureza intercambiando iones calcio y magnesio por iones sodio.

La calidad del agua que entra a la planta farmacéutica varía significativamente dependiendo de su origen, tratamiento municipal y otros factores como lo son los cambios de estación. Dependiendo de estos datos se seleccionará el método más apropiado de pretratamiento.

2. UNIDADES DE DESTILACION U OSMOSIS INVERSA.

El agua destilada es producida separando sus impurezas por evaporación bajo condiciones controladas y luego condensando el vapor de agua pura. Este método tiene como ventajas que remueve todas las impurezas incluyendo minerales, materia orgánica, gases y microorganismos; sin embargo existe material orgánico que suele condestilar (materia orgánica esterificada).

La purificación del agua por ósmosis inversa permite remover no solamente las impurezas orgánicas minerales disueltas, sino también materia orgánica incluyendo microorganismos.

Ósmosis es un proceso que frecuentemente se presenta en las células y se define como "el paso espontáneo de solvente de una solución diluida a una más concentrada a través de una membrana semipermeable". Este proceso puede ser invertido aplicando presión a la solución más concentrada. De este modo en la práctica, el agua puede ser forzada a atravesar la membrana, removiendo de manera

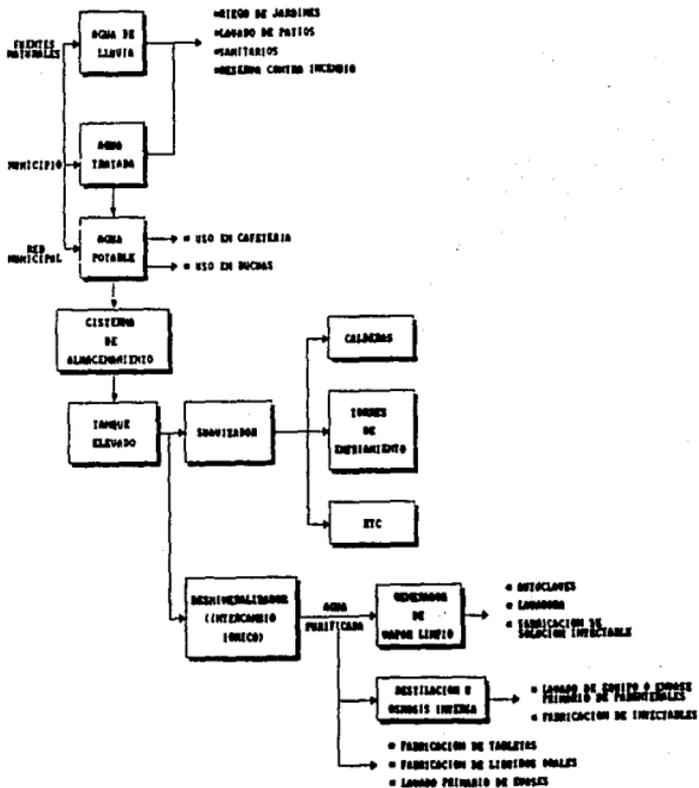
efectiva el material y las impurezas disueltas.[0]

3. TANQUES DE ALMACENAMIENTO.

4. RED DE DISTRIBUCION.

Estos subsistemas serán vistos a fondo en el Capítulo 3.

ANALISIS DE OPERACIONES DIAGRAMA DE FLUJO



CAPITULO 2

VALIDACION

A. DESARROLLO DEL CONCEPTO DE VALIDACION.

Históricamente, la calidad de un producto era asegurada por la manufactura del producto, seguida de la evaluación de muestras de producto terminado tomadas al azar por el departamento de control de calidad. [10]

Debido a la complejidad de los productos farmacéuticos y de los equipos médicos, las pruebas por sí solas no son suficientes para asegurar la calidad del producto por varias razones. Algunas pruebas analíticas tienen sensibilidad limitada. En otros casos para demostrar que el proceso de manufactura fue correcto sería necesario de pruebas destructivas y en ocasiones todas las variaciones que pudiesen presentarse en el producto y que pudieran tener impacto en la seguridad y efectividad no son revelados por el análisis del producto. [11]

Tanto el análisis de materias primas, productos en proceso y componentes de empaque proveen garantía adicional de la calidad del producto terminado. Las visitas de inspección y auditoría a proveedores son también útiles. Sin embargo, sin el estudio y evaluación de las relaciones entre materias primas y su proceso de manufactura y de los productos resultantes, la calidad de los productos terminados no puede ser completamente asegurada.

Esto nos conduce al concepto de validación del proceso total; desde las materias primas, procesos de manufactura, sistemas relacionados y un círculo completo hasta el análisis del producto terminado. Validación es el proceso de juntar todos esos aspectos; de conocer los límites de operación del proceso y asegurar que el proceso se mantiene dentro de esos límites; saber que el proceso es efectivo. Es conocer también como se pueda la calidad de cada una de

las unidades producidas. Es calidad que se elabora en cada segmento del ciclo de producción; no es calidad que se analiza o se inspecciona o se segrega.[10]

B. VALIDACION DE PROCESO

La Validación de un proceso comienza cuando se decide lo que es exactamente un proceso dado; ¿Para qué es? ¿Qué está supuesto a hacer y de hecho qué es lo que realmente hace? una vez que estas preguntas se han formulado y respondido de manera razonable, entonces se puede preparar un plan de validación.

Las guías de la FDA de los Estados Unidos publicadas en junio de 1987 incluyen la siguiente definición:

"VALIDACION. El establecimiento de evidencia documentada la cual provee un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados."

La asociación de fabricantes de productos farmacéuticos de los Estados Unidos (PMA) define validación como:

"Establecimiento de evidencia documentada de que un proceso hace lo que implica que debe hacer".[10]

Una tercera definición podría ser:

Estudio científico de un proceso:

1. Para demostrar que el proceso está realizando lo que se supone debe realizar, es decir, que el proceso está bajo control.
2. Para determinar las variables del mismo, marcar límites de aceptación para estas variables y establecer controles de proceso adecuados.

Optimizar el proceso, esto es, conseguir la máxima eficiencia manteniendo la calidad, es una consecuencia natural de este estudio científico de las variables del proceso y de su control.[12]

Existen muchas otras definiciones que han sido también publicadas, sin embargo los elementos claves comunes a todas ellas son la determinación de lo que el proceso intenta hacer, el diseño de una serie de experimentos para demostrar que ese proceso cumple con las intenciones e igualmente, el documentar de que el trabajo fue hecho. [10]

C. CLASES DE VALIDACION

Ningún método de validación de procesos es apropiado para todas las situaciones. Sin embargo, se pueden distinguir tres clases de validación. Las tres deberán ser conducidas de acuerdo a un protocolo, plan de acción o procedimiento.

1. VALIDACION PROSPECTIVA.

La validación prospectiva puede ser definida como la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado que demuestre que las operaciones se encuentran bajo control. [11]

Esta debe ser usada antes de producir un producto totalmente nuevo o cuando hay cambios en el proceso de manufactura que puedan afectar atributos básicos del producto tales como identidad o uniformidad (reformulaciones o cambios de equipo de proceso).

También debe usarse en procesos como esterilización para los cuales los resultados de análisis tienen un valor limitado para la determinación de la efectividad del proceso.

El protocolo de validación para un estudio de validación prospectiva deberá incluir límites de aceptación para cada uno de los atributos relacionados con la calidad del producto o a la efectividad del proceso. [10]

Los límites de aceptación deberán ser verificados mediante el análisis del producto en proceso, al producto terminado y retos al sistema de procesamiento.

Al retar o desafiar un proceso para conocer que tan adecuado resulta, es importante que las condiciones de desafío simulen aquéllas que serán encontradas durante la producción real, incluyendo la situación mas desfavorable. El reto deberá repetirse lo suficiente para asegurar que los resultados son consistentes y significativos.

Los elementos considerados claves en este tipo de validación son:

- a. Equipo y Proceso. Este deberá estar seleccionado para que las especificaciones del producto se logren de manera consistente.
- b. Equipo. Calificación de Instalaciones.
- c. Proceso. Calificación del Desempeño.

2. VALIDACION CONCURRENTE.

Es el establecimiento de la evidencia documentada que demuestra que un sistema hace lo que tiene por objeto hacer basado en información generada durante la implementación actual del proceso.

Es empleada cuando el proceso ha demostrado estar en estado de control cuando se aplican métodos de validación para probar muestras representativas tomadas en puntos estratégicos a través de todo el proceso.

Esta clase de validación es usual en ciertas situaciones excepcionales, tales como la escala inicial de un proceso de fabricación, en lotes de reproceso y en operaciones tempranas de un proceso continuo.

3. VALIDACION RETROSPECTIVA.

Es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción , análisis y control de que un producto ya en distribución está siendo fabricado con efectividad.[11]

La validación retrospectiva puede ser usada cuando el proceso ha sido usado, sin cambios, por un periodo de tiempo, y existen datos suficientes para evaluar la efectividad del proceso.

Procesos que podrian ser validados retrospectivamente en forma exitosa pueden ser operaciones de mezclado, molienda, tamizado, tableteado, encapsulación y ciertas operaciones de llenado.

La validación retrospectiva debe estar amparada por un protocolo que defina los datos que deben ser recolectados y evaluados ,tratamiento estadístico a ser usado, resultados esperados y el criterio de aceptación.[10]

D. POR QUE VALIDAR?

El principal objetivo a conseguir con la validación de procesos es conseguir la fabricación de productos farmacéuticos que cumplan con los requisitos de calidad al costo más bajo posible.

Existen tres razones por las cuales la industria farmacéutica se encuentra preocupada porque sus procesos sean validados, estos son:

1. Normas legales y reglamentación oficial.
2. Garantía de calidad.
3. Lograr una reducción de costos.

1. NORMAS LEGALES Y REGLAMENTACION.

En México al igual que en muchos otros países el gobierno exige que todos los procesos farmacéuticos sean validados. También el concepto de validación está claramente implícito dentro de las buenas prácticas de manufactura (GMP's) de los Estados Unidos.

2. GARANTIA DE CALIDAD.

Sin una validación de proceso, que implica que el proceso está bien entendido y bajo control no es posible confiar en la calidad de los productos fabricados.

Una validación adecuada puede ser suficiente para omitir ciertos análisis a productos en proceso y a productos terminados. Esto es porque la garantía ya existe o ha sido construida durante el proceso. (10)

Además, se ha comprendido claramente que el análisis del producto final presenta ciertas limitaciones si queremos asegurar la calidad. La realización de pruebas de esterilidad, la inspección 100% para partículas, el ensayo del principio activo, etc., no pueden garantizar que todas y cada una de las unidades del producto cumplan con las especificaciones. De aquí, el remarcado énfasis puesto en la garantía de calidad, GMP's, construcción de calidad, control de proceso, etc., todos los cuales implican y requieren que los procesos sean validados.

Con frecuencia la validación de un proceso no sólo conduce a la obtención de una calidad consistente de un producto, sino también a un mejoramiento de la misma. [12]

3. REDUCCION DE COSTOS.

Aun cuando existen obvios costos iniciales, asociados con la validación de procesos, tal vez de hasta 12-14% del costo total del proyecto, también existen ahorros de costos potenciales a plazo más largo.

Las averías generalmente se reducen cuando los equipos se desmontan, se limpian, se instalan, se operan y se mantienen de acuerdo a un programa cuidadosamente evaluado el cual incluye procedimientos escritos cubriendo estos aspectos.

La validación también ahorra tiempo, lo cual constituye otro ahorro indirecto de costos. Con un proceso validado no hay necesidad de inventar la rueda de nuevo cada vez que haya cambios de personal, cambio de un producto a otro, o cambio de proceso. Esto es porque el proceso está bien documentado y se basa en principios científicos firmes, los cuales han sido muy bien pensados a través de la validación original lo cual provee un fundamento sólido sobre el cual se pueden basar los cambios. El personal de operación tiene a

su disposición procedimientos escritos a seguir por lo tanto no necesita perder tiempo tratando de encontrar la forma de hacer ciertas operaciones o aún peor de desarrollar un proceso impropio lo cual puede causar daño y/o atrasos en producción o puede resultar en reprocesos o rechazos.

Muchas veces los controles de procesos a equipos pueden ser reducidos en base a resultados de validación e historia. Durante la validación, algunos parámetros son generalmente identificados como indicativos de la ejecución del proceso lo cual también, típicamente permite hacer evaluaciones de las interacciones de esos parámetros en lugar de tener que vigilar cada una de las fases de un proceso. En esta forma, con base en los datos recolectados puede ser posible medir solamente algunos parámetros y correlacionarlos con el proceso total para determinar si el proceso esta o no bajo control.

Por lo tanto como conclusión podemos decir que un proceso validado es un proceso más eficiente, que produce menos reprocesos, rechazos, pérdidas, etc. Aunque el cumplimiento de las disposiciones legales es importante la principal razón para validar un proceso es garantizar la calidad a un costo reducido.

La validación de procesos es una parte esencial en un programa de garantía de calidad y es fundamental para conseguir una eficiente operación de producción.

E. COMPONENTES DE LA VALIDACION

Al diseñar un estudio de validación de proceso el fabricante deberá evaluar todos los factores que afecten la calidad del producto. Los factores pueden variar considerablemente entre productos y tecnologías de manufactura diferentes. La importancia relativa de un elemento puede variar de un proceso a otro. Sin embargo, algunas de las actividades de calidad comunmente consideradas en un estudio de validación de proceso son:

- Procedimientos analíticos.
- Calibración de instrumentos.
- Sistemas de apoyo críticos.
- Calificación del operario.
- Materias primas y materiales de empaque.
- Equipo.
- Instalaciones.
- Diseño del producto.

1. PROCEDIMIENTOS ANALITICOS

Son procedimientos utilizados para determinar la cantidad de principio activo, los niveles de impurezas o productos de degradación, etc. La calificación de un procedimiento analítico requiere demostrar que la exactitud, precisión, selectividad, sensibilidad y reproducibilidad del método son satisfactorias.

2. CALIBRACION DE INSTRUMENTOS.

Calibración se puede definir como el método científico que se usa para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables.

Un proceso farmacéutico implica muchos instrumentos de medición para controlarlo. La adecuada calibración del instrumento de medición es crítica para el proceso. Algunos ejemplos de instrumentos que necesitan calibración son: termómetros, manómetros, higrómetros, conductímetros, relojes, alarmas, etc.

Validar significa controlar las variables. Una variable es la exactitud del equipo, del instrumento y/o del aparato de medida. Esta variable se controla con la calibración. Algunos aparatos de laboratorio que necesitan ser calibrados son: balanzas, espectrofotómetros, cromatógrafos, medidores de pH, reómetros, etc.

La calibración debe efectuarse durante la primera etapa del programa de validación, la precisión, exactitud del equipo utilizado para comprobar, controlar y evaluar el proceso debe de estar asegurada. Las especificaciones y frecuencia de calibración deben estar relacionadas con el uso que el instrumento o aparato vaya a tener en el contexto global del proceso.

3. SISTEMAS DE APOYO CRITICOS.

Estos son sistemas que deben operar a un cierto nivel para mantener el nivel de calidad requerido del producto final. Algunos ejemplos de sistemas de apoyo son:

- 1) Aire. Calefacción, ventilación y aire acondicionado.
- 2) Agua. Agua para inyectables, agua purificada, agua potable.
- 3) Vapor.
- 4) Aire comprimido.
- 5) Nitrógeno.
- 6) Sistema de desagüe.

La calificación de un sistema de apoyo crítico tiene tres fases:

- a) Diseño.
- b) Instalación y desafío.
- c) Comprobación o revisión periódica.

a) Diseño.

La primera fase es diseñar un sistema, o definirlo para un sistema existente.

b) Instalación y Desafío.

Esta fase implica el asegurar que el sistema instalado funciona según se diseñó, y si es posible desafiar al sistema para asegurar que para requerimientos normales y razonables la respuesta del sistema es aceptable.

c) Comprobación o Revisión Periódica.

El sistema debe ser probado a intervalos regulares para estar seguros de que sigue funcionando correctamente.

4. CALIFICACION DEL OPERADOR.

El operador es el componente más importante en un proceso. Por ello, la calificación del operador mediante entrenamiento y experiencia es absolutamente esencial para el éxito del programa de validación en su totalidad. Un operador no entrenado puede invalidar el trabajo hecho en calificar los otros componentes del proceso. El operador calificado está entrenado en todos los aspectos de su trabajo técnico, supervisión, productividad, buenas prácticas de manufactura, etc. Es importante en un programa de entrenamiento

resaltar la necesidad de no hacer cambios en un proceso validado sin considerar las consecuencias del cambio y por consiguiente, la necesidad de revalidar el proceso si el cambio es importante.[12]

5. MATERIAS Y MATERIALES DE EMPAQUE.

La calificación de materiales implica el establecimiento de especificaciones para todos los parámetros críticos de estos materiales. Estas especificaciones deben establecerse a la luz de su función en el producto y del uso final del mismo. En segundo lugar, deben ser calificados los proveedores. La calificación del vendedor generalmente incluye el análisis de muestras y una visita de inspección a las instalaciones del mismo.[12]

6. EQUIPO.

La calificación del equipo comienza con el diseño o proceso de selección, seguido de la instalación y comprobación de que el equipo funciona como se desea.

Los estudios de calificación establecen la confianza de que el equipo de proceso y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas.

La calificación del equipo requiere también el desarrollo de procedimientos escritos que describan el correcto uso del equipo, la validación de los procedimientos de limpieza, desinfección y esterilización del mismo y el entrenamiento del personal que usa o supervisa el uso del equipo.[12]

Una vez diseñado el equipo de proceso éste deberá evaluarse y probarse para verificar que es capaz de operar satisfactoriamente dentro de los límites de operación requeridos por el proceso. Esta

fase de la validación incluye el examen del diseño del equipo; la determinación de la calibración, el mantenimiento y los requisitos de ajuste e identificación de las partes críticas del equipo que podrían afectar el proceso y el producto. La información obtenida de estos estudios deberá ser usada para establecer los procedimientos escritos que cubrirán calibración, monitoreo y control. [11]

7. INSTALACIONES.

La calificación de instalaciones es asegurar que todas las reparaciones se puedan llevar a cabo de forma que no afecten las características del material procesado.

La calificación incluye cuatro fases: diseño, construcción, verificación, y mantenimiento.

En la fase de diseño debe considerarse la finalidad de la instalación, los productos a fabricar, las buenas prácticas de manufactura y los requerimientos de productividad, así como el costo.

La fase de construcción requiere una supervisión cuidadosa para asegurar que todas las especificaciones están siendo cumplidas.

El proceso de verificar que las instalaciones construidas cumplan con todos los requerimientos establecidos, comienza con la construcción y termina con la instalación y calificación del equipo y sistemas críticos. La fase de verificación debe estar documentada y las especificaciones de diseño y los planos de ingeniería modificados si es necesario.

La última fase de calificación de una instalación consiste en el establecimiento de procedimientos de mantenimiento continuo.

limpieza, desinfección y control ambiental. De este modo se puede prevenir una fabricación inadvertida de un producto que no está de acuerdo a especificaciones.[12] [11]

8. CALIFICACION DE LAS FASES DE FABRICACION.

El propósito de estos estudios de calificación es el de proporcionar pruebas rigurosas que demuestren la efectividad y reproducibilidad del proceso.

Para cada tipo de especialidad farmacéutica hay varias fases en proceso de fabricación que necesitan ser calificadas para validar el proceso completo. Para un producto parenteral típico, las fases son: fraccionamiento, preparación de componentes, mezclado, filtración estéril, llenado, esterilización final, prueba de hermeticidad, inspección visual y empaque.[12]

9. DISEÑO DEL PRODUCTO.

El diseño del producto consiste en la formulación, sistema contenedor y cierre, procedimiento básico de fabricación y especificaciones de control de calidad y metodología.

Un producto mal diseñado puede hacer imposible la validación y/o el control de una fórmula que es intrínsecamente inestable, o inadecuadamente preservada, o bien especificaciones que sean demasiado estrictas o una metodología analítica que no sea reproducible.[12]

F. PROTOCOLOS DE VALIDACION.

El desarrollo de un Protocolo de Validación constituye el primer paso en cualquier proceso de validación. Es absolutamente esencial el establecer que es lo que se va a hacer, como se van a manejar los datos y cuales son los resultados esperados.

Los protocolos pueden tener muchas formas diferentes, pero todos deben contener esencialmente la misma información:

1. OBJETIVO.

Es un enunciado sobre lo que se trata de obtener con la validación mostrando que un sistema está efectivamente controlando un proceso determinado dentro de los límites necesarios preestablecidos para la operación satisfactoria del sistema.

2. PROTOCOLO.

Debe describir lo que el proceso hace y la manera en que es afectado por procesos anteriores y como a su vez afecta a procesos posteriores. El protocolo puede a su vez dividirse en varias secciones:

a. Características del Diseño Pertinentes al Proceso o Equipo.

Debe contener información específica cubriendo los procedimientos de operación normal, diseño, características, materiales de construcción y una serie completa de especificaciones o parámetros de operación, incluyendo velocidad de flujo, temperatura, presiones y ciclos cuando sea aplicable.

Debe incluir los límites de operación normales, máximos y mínimos así como también las consecuencias que se esperan cuando dichos límites se exceden.

Requerimientos de calidad de las materias primas, rendimiento de procesos o equipo y una anotación sobre como éstos están interrelacionados.

Quando sea necesario, también debe anotarse la energía, localización y requerimientos ambientales.

Los requerimientos de mantenimiento deben ser detallados e incluir de ser posible las consecuencias que se esperan si dichos requerimientos no se cumplen.

Una descripción completa de componentes desechables tales como filtros y de sustitutos aceptables.

b. Procedimiento de Validación.

Esta sección cubre los experimentos y pruebas a ser realizados los cuales demostrarán que el proceso o equipo funciona de una manera satisfactoria y reproducible. Idealmente, esta sección debe estar construida de tal forma que provea prueba científicamente válida de que el sistema o equipo opera de la manera en que está supuesto a hacerlo.

c. Diseño Experimental.

Es probablemente la sección más importante. Si éste es incompleto o débil, la validez de los resultados pueden ser cuestionables y por lo tanto compromete la validación entera. El procedimiento debe ser lógico y cada paso debe conducirse al tiempo apropiado.

d. Ensayos.

Debe incluir cualquier procedimiento analítico, químico, microbiológico, matemático o estadístico utilizado para coleccionar o manipular los datos. Estos procedimientos de ensayo deben ser completos, o sea, deben ser suficientes por si mismos para hacer o repetir los ensayos sin referencia a otras fuentes. Esto no quiere decir que los métodos deben aparecer en forma escrita en el protocolo. Puede ser suficiente incluir en el protocolo una referencia al procedimiento específico, el cual puede ser reproducido más tarde para ser incluido en la documentación de la validación.

e. Criterios de Aceptación.

Estas son las especificaciones que deben ser cumplidas si el sistema o proceso esta funcionando en forma adecuada para producir la calidad de producto deseada. Las pruebas experimentales y el procedimiento de validación se usan para verificar las condiciones reales de operación del proceso. Si éstas se encuentran dentro de las especificaciones previamente establecidas, entonces el criterio de aceptación se ha cumplido y el proceso puede considerarse validado.

Para resumir, el protocolo de validación es un documento que describe lo que se intenta lograr con el proceso y de que manera, que equipo de proceso debe ser utilizado, el diseño y la construcción de ese equipo, las pruebas requeridas para demostrar que el equipo y proceso funcionaron apropiadamente y los criterios de aceptación que deben cumplirse.

CAPITULO 3

**ESPECIFICACION DEL EQUIPO
Y SISTEMA**

A. DESCRIPCION DEL SISTEMA, CONSTRUCCION Y OPERACION

El problema más común de pureza encontrado en los sistemas empleados para producir Agua Purificada USP es el control de la contaminación microbiológica. Mientras que la pureza química es fácilmente alcanzada en sistemas que incluyen los componentes propios, la contaminación microbiológica tiene mayores desafíos. La razón para esto es que los sistemas para la purificación de agua contienen componentes que pueden sustentar e incrementar el crecimiento bacteriano. Si los sistemas no son diseñados y manejados de manera adecuada éstos pueden producir agua con contenido bacteriano severo por encima de los límites preestablecidos. [13]

El agua es el disolvente universal, disuelve o acarrea impurezas por donde pasa. La fuente de agua puede contener una variedad de impurezas incluyendo minerales disueltos, compuestos orgánicos (incluyendo sustancias pirogénicas), sólidos en suspensión como bacterias, esporas, coloides y otros compuestos insolubles. Estas impurezas pueden causar problemas durante el procesamiento y en el producto. [14]

Cada componente del sistema de Agua para Inyección necesita tener definida una calidad de aceptabilidad y criterios de desarrollo de sus funciones, debe funcionar para elevar y mantener la pureza del agua.

1 SUMINISTRO DE AGUA

El agua puede ser obtenida de un sistema de distribución municipal, así como también de un suministro privado. La calidad del agua puede variar significativamente dependiendo de su fuente de obtención, el tratamiento que haya recibido por parte de las municipalidades y factores climatológicos.

Antes de que el agua llegue a la planta farmacéutica, generalmente recibe diversos tratamientos tales como la floculación, sedimentación, filtración a través de arena, y/o cloración (figura 1) por medio de los cuales se hace potable. Algunos de estos pasos pueden llevarse dentro de la planta farmacéutica como parte del sistema de pretratamiento.

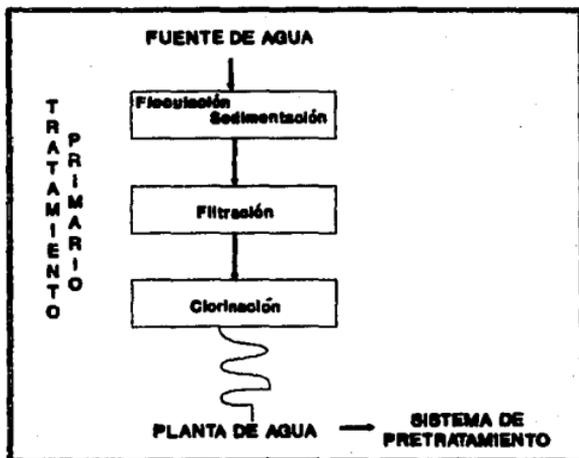


Figura 1: Tratamiento Primario Típico (municipal).

El diseño y operación del sistema de pretratamiento dependerán de la calidad del suministro de agua (dureza, partículas en suspensión, compuestos químicos, etc) que tendrá que ser monitoreada para asegurar el buen funcionamiento de éste [13][18].

2. SISTEMA PRETRATAMIENTO.

El pretratamiento para el agua de alimentación de unidades de destilación es recomendado por la mayoría de los fabricantes de estos equipos para evitar que existan problemas de operación. Como se mencionó anteriormente, la calidad del suministro de agua puede variar durante la vida del sistema, dependiendo de variaciones de estación y otros factores externos. El sistema debe de encontrarse diseñado para operar dentro de estas circunstancias.

Los sistemas pretratamiento para el agua de alimentación pueden ser divididos dentro de dos categorías: filtración y tratamiento primario. La filtración incluye filtros de arena, filtros de cartucho, filtros de carbón, etc.; el tratamiento primario de agua incluye ablandadores (columnas de intercambio iónico) de agua, deionizadores y unidades de ósmosis inversa (Figura 2). Tanto la filtración como el tratamiento primario de agua pueden ser utilizados individualmente o en combinación, dependiendo de la calidad del suministro de agua. La selección del tamaño y tipo del sistema de pretratamiento a utilizar dependerá principalmente del volumen de agua y además como se dijo de la calidad del suministro de agua.

Los sistemas pretratamiento pueden involucrar diversas variedades de unidades de intercambio: de dos lechos y de lecho mixto aniónico-catiónico.

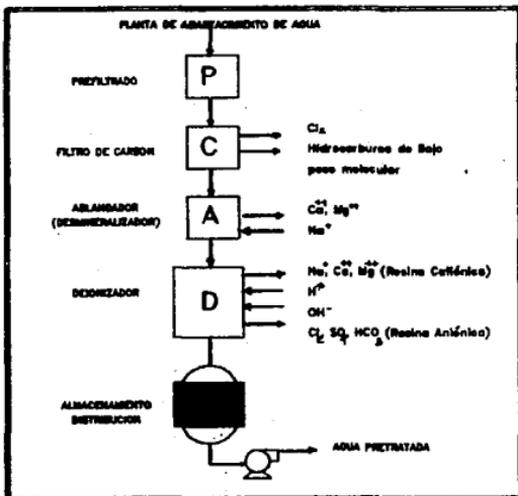


Figura 2: Sistema básico de pretratamiento.

Los sistemas de dos lechos son generalmente más simples y con menos costos de regeneración. Pero las unidades de lecho mixto son más eficientes ya que ofrecen múltiples etapas por minuto de intercambio aniónico-catiónico. Una práctica frecuente en la industria es el combinar ambos usando una unidad de lecho mixto como sistema de pulimento después de haber pasado por un sistema de dos lechos. (14) (Figura 3)

Para sistemas de pretratamiento largos, es común duplicar los sistemas de dos lechos, siguiendo cada uno de ellos con un sistema

de lecho mixto para pulimentar (Figura 4). Una redundancia similar esto es, el uso de múltiples unidades se practica ocasionalmente en cada paso de los sistemas de pretratamiento cuando se requiere de una calidad especial o bien se requiere de dar mantenimiento al sistema. (Figura 5).

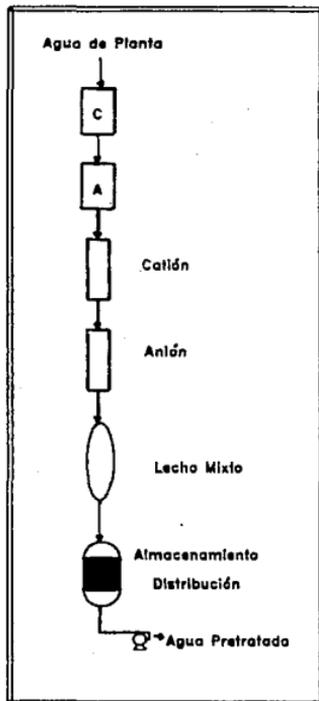


Figura 3: Sistema de pretratamiento combinando unidades de dos lechos y lecho mixto.

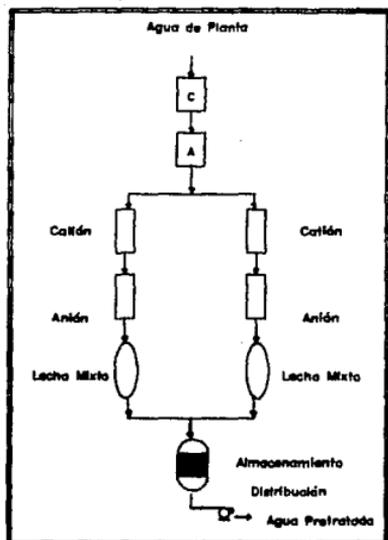


Figura 4: Sistema de tratamiento con unidades en paralelo de dos lechas y lecho mixto.

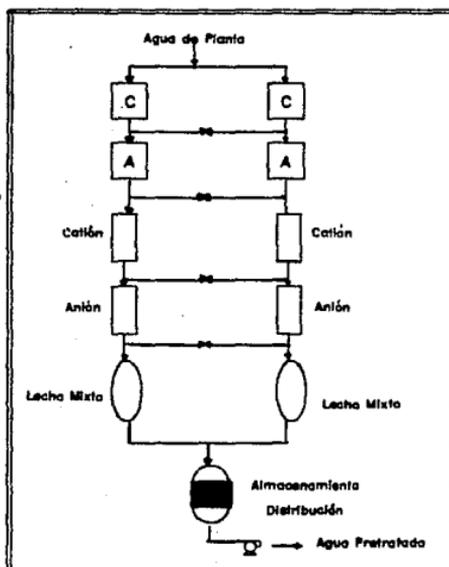


Figura 5: Sistema de tratamiento con redundancia de operaciones unitarias

Cada sistema es susceptible de contaminación microbiana. Sin embargo cada uno de ellos puede ser protegido de estos problemas, algunas veces con procedimientos muy simples.

B. FILTROS.

Estos constituyen generalmente el primer paso de pretratamiento.

La filtración es definida como el paso de un fluido a través de un medio poroso para eliminar el material en suspensión. En la purificación del agua, estos filtros eliminan partículas como arcilla, aluvión, coloides y microorganismos (como algas, bacterias y virus); a la vez que reducen la turbidez. [18]

El tamaño de las partículas ha ser eliminadas es aproximadamente el siguiente:

MATERIAL	TAMANO EN MICRAS
Aluvion	50
Bacterias	5
Virus	0.050
Coloides	0.001 - 1

Los filtros de arena o de cartucho (cartigrados) son los más utilizados. Los filtros de arena eliminan partículas de entre $10\mu\text{m}$ a $40\mu\text{m}$, y los filtros de cartucho en un rango de $5\mu\text{m}$ a $10\mu\text{m}$. [16]

1. FILTROS DE ARENA

Estos filtros se usan ya que existen partículas que pueden contaminar las resinas de intercambio iónico y disminuir la capacidad de éstas, la filtración al agua de suministro del sistema deionizador es recomendado para disminuir el contenido de bacterias, arcilla finamente dividida, material coloidal y toda materia en suspensión. Las partículas de arena son de alrededor de 0.50mm (malla 30). Debido a que las partículas pequeñas se mueven a través de los poros, entran en contacto con la superficie de las partículas de arena adheriéndose a ellas. Este tipo de filtros retienen partículas como se dijo anteriormente dentro del rango de 10 μ m a 40 μ m.

Este proceso se ve favorecido por los patrones de flujo curvos alrededor de los gránulos, los cuales crean fuerzas centrifugas que arrojan las partículas contra la superficie de la arena. Por otro lado las partículas suspendidas dentro de los poros que están en contacto unas con otras se flocculan favoreciendo la adhesión del material que se acumula muy rápidamente, hasta el punto en que se desarrolla una acción de compresión la cual puede incluso eliminar bacterias.

Este tipo de filtros generalmente no presenta problemas de contaminación microbiana ya que el agua se encuentra clorada. Sin embargo, si los filtros permanecen húmedos por periodos prolongados -aun cuando el agua introducida se encuentre clorada- se puede desarrollar la colonización y puede generar la invasión del resto del sistema. Las medidas correctivas (en caso necesario) incluyen sanitización periódica (con calor o tratamiento con cloro), lavados después de periodos de no ser utilizados, el evitar condiciones de estancamiento o humedad y cuando sea requerido el cambio de arena.

a. Construcción de un Filtro de Arena.

El "tamaño efectivo" de la arena es usualmente de 0.35 a 0.55 mm, el espesor del lecho de arena debe ser suficiente para impedir que los flóculos penetren a través de él, y deben proveerse los medios necesarios para lavar la arena a intervalos periódicos, de modo que se mantenga limpia. Generalmente, la efectividad de filtración por arena depende de la eficacia de la coagulación y sedimentación preliminares, así como de las características de la arena. El espesor del lecho de arena es usualmente de 80 a 75 cm y descansa sobre 25 a 50 cm de grava graduada, o de algún tipo especial de base de filtración patentado.

Además de la grava, o junto con una base especial para filtración, se provee un sistema de desagüe inferior que sea capaz no solamente de captar uniformemente el agua filtrada, sino también de distribuir uniformemente el flujo de agua relativamente grande, cuando el filtro se está limpiando o retrolavando (Figura 6). [17]

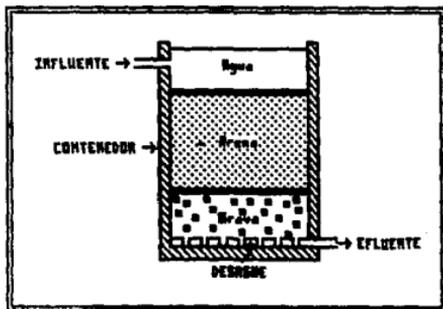


Figura 6: Diseño de un Filtro de Arena

b. Control de la Operación de Filtración.

Mientras que la misión de un filtro es el separar material en suspensión del agua, la medida de concentración de material que permanece en suspensión es esencial. El material es extremadamente variado: este puede incluir bacterias, virus, partículas finas floculadas, coloides no coagulados, arcilla, coloides coloridos, etc. La determinación bacteriana tanto de organismos coliformes y bacterias totales, son esenciales y deberán ser usadas rutinariamente para confirmar la efectividad de la operación; sin embargo, debido a que requieren de tiempo de incubación este tipo de determinaciones son de poco valor para las rápidas determinaciones necesarias durante los cambios de tratamiento. La determinación de coagulantes puede ser también evaluada, pero no es fácil y toma también tiempo. Por lo tanto el criterio más útil para el control de la operación es la turbiedad.[18]

c. Control de la Corriente del Filtro.

Existen dos esquemas generales de control del filtro: el control de la velocidad de flujo y el control de la pérdida de cabeza.

Frecuentemente, el sistema es usado como se describe, el operador de la planta tiene que seleccionar y regular: (1) El flujo de entrada, (2) la velocidad de filtración, (3) la velocidad de descarga al sistema de distribución.[18]

d. Limpieza del Filtro.

Un filtro se retrolava cerrando primero la línea del influente, abriendo la válvula de descarga al drenaje y pasando después agua limpia a través del sistema de desagüe inferior del filtro en

dirección inversa y a una velocidad de siete a ocho veces la de filtración. El agua sucia que sale de la parte superior del filtro es recogida por medio de colectores de agua de lavado y descargada al drenaje.

El gasto adecuado para limpiar un filtro por retrolavado es aquel que expande el lecho de arena hasta el grado en que los granos de arena no quedan en contacto continuo entre si, sino que "vibran" hacia adelante y hacia atrás haciendo que se desprenda de ellos cualquier suciedad que se haya adherido a su superficie.

En muchas plantas no se depende enteramente del retrolavado hidráulico solo, sino que se toman providencias que ayuden a verificar esta operación. Además de la posibilidad de mejorar el lavado, tales recursos tienen todos la ventaja de requerir menor volumen de agua de lavado que el que sería necesario para lavar únicamente con agua. Los tres principales tipos de auxiliares de retrolavado son: 1) Agitadores hidráulicos de superficie. 2) rastrillos mecánicos y 3) aire comprimido. [17]

Como se había mencionado anteriormente se utilizan tratamientos periódicos con cloro para controlar la carga microbiana.

El filtro de carbón cuenta para su monitoreo con manómetros a la entrada y salida del filtro, de esta manera se puede determinar cuando el filtro requiere de sanitización. Una diferencial de presión alta indicará que el filtro se encuentra sucio y por lo tanto deberán tomarse medidas correctivas.

e. Problemas Típicos de los Filtros de Arena.

e.1. Acanalamiento.

Un mal empaçado puede provocar que el agua pase a través de orificios o canales presentes en el filtro, permitiendo el paso de agua sin filtrar a la siguiente etapa.

e.1 Rompimiento de la Arena.

Esto puede ocurrir si la malla de retención se vuelve defectiva.

e.2. Bloqueamiento Coloidal.

Si el agua entrante contiene material coloidal, la formación de estructuras coloidales en el filtro pueden bloquear el paso de agua. [15]

2. FILTROS DE CARTUCHO.

El propósito primario del filtro de cartucho es eliminar los contaminantes del agua a fin de proteger el proceso, equipo o producto. La naturaleza de los contaminantes en el agua así como los límites de limpieza deberán ser considerados al diseñar o seleccionar un filtro.

Los filtros de cartucho constan de tres componentes básicos: la carcasa, un elemento filtrante y el medio filtrante.

a. Carcasa

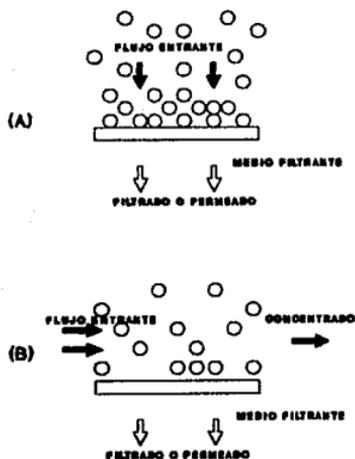
"Es un puerto cerrado que dirige el flujo a través del elemento filtrante". Funcionalmente la carcasa sostiene y sella al filtro,

para prevenir que el agua contaminada deje de pasar por el filtro. Debe ser lo suficientemente fuerte para soportar la presión y vibración. La distribución del flujo dentro del filtro se encuentra controlada por el diseño de la carcasa.

Las carcasas utilizadas para la filtración de agua son móviles. La carcasa, el elemento, sellos y en algunos casos, una válvula para liberar la presión se encuentran dentro de una unidad integral. Esta carcasa protege al elemento de daños durante la instalación o manipulamiento.

La mayoría de las carcasas utilizan una configuración de flujo normal. La vida de la membrana de un filtro puede alargarse utilizando una configuración de flujo cruzado. En la filtración de flujo cruzado la corriente es paralela a la superficie y la velocidad de flujo del efluente al pasar a través del medio es relativamente lenta como se muestra en la figura 7b. En contraste, la filtración convencional involucra un fluido normal de la corriente en la superficie del medio filtrante (figura 7a).

La filtración de flujo cruzado extiende la vida del filtro ya que utiliza la acción cortante de la corriente principal para reducir la acumulación de contaminantes en la superficie del medio.



*Figura 7: Comparación de modos de filtración
(A) Modo Convencional y (B) Filtración por flujo cruzado.*

b. Elemento Filtrante.

La remoción de contaminantes se lleva a cabo en el elemento filtrante. Los elementos del filtro de cartucho consisten de : un medio filtrante, estructuras de soporte, y empaques de sello. Existen diferentes tipos de cartuchos (empacados envueltos, plegados, preformados, elementos de flujo cruzado y de discos apilados). Los utilizados en la filtración de agua son del tipo preformado y elementos de flujo cruzado.

Los elementos preformados están hechos de medios rígidos que se sustentan por sí solos, tales como plástico poroso o resinas unidas. Estos elementos son comúnmente moldeados a la forma deseada y

cortados a longitud. Las secciones circulares cruzantes son comunes en este tipo de elementos, sin embargo, las secciones cruzadas en forma de estrella y los elementos acanalados como se muestran en la Figura 8 son también fabricados para incrementar la capacidad de retención de contaminantes.

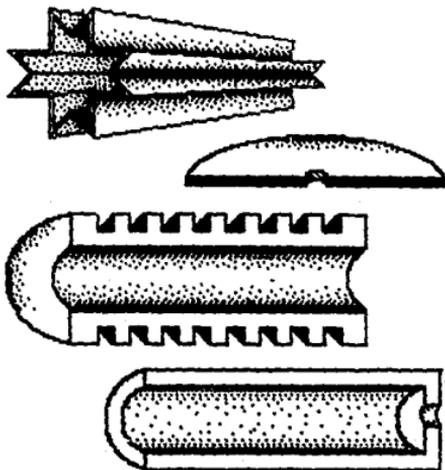


Figura 8: Formas Típicas de Elementos Filtrantes Preformados

Los extremos del medio se encuentran sellados a tapas de resina.

c. Medio Filtrante

El medio filtrante es el corazón del filtro de cartucho. Una amplia variedad de materiales sólidos son usados con este propósito. La única característica en común que presentan estos materiales es que pueden arregiarse en redes con poros u orificios interconectados.

La eficiencia y capacidad del filtro se encuentran grandemente determinadas por la estructura del poro del medio. La estructura del poro es, en tanto, dependiente de las propiedades físicas y químicas de las partículas sólidas que constituyen el medio. Estas partículas pueden ser fibras o granos de varias formas o películas delgadas porosas. Debido a la forma irregular de las partículas sólidas y poros que constituyen el medio, la estructura se encuentra operacionalmente caracterizada en términos de parámetros tales como porosidad, tamaño del poro, área superficial específica, diámetro de la fibra (o grano) y espesor del medio.

La eficiencia del filtro y capacidad de retención se encuentran influenciados por la porosidad y densidad de empaque del medio; sin embargo existen otros parámetros que deben ser considerados.

El desempeño del filtrado depende del tamaño de los poros así como también de la porosidad. Dependiendo del tipo del medio, tanto el tamaño del poro o el diámetro del colector (fibra o grano) es usado para caracterizar la propiedad. Para membranas y papel de celulosa un efectivo tamaño de poro o distribución de tamaño de poro es utilizada. Cuando se usa este último método de caracterización, el tamaño efectivo de poro se encuentra relacionado a la porosidad y al diámetro del colector. Entre menor sea la porosidad y el diámetro del colector, menor será el tamaño de los poros.

Los términos isotrópico y anisotrópico son frecuentemente usados para describir la estructura del poro del medio filtrante.

Los medios isotrópicos son estructuralmente uniformes. La porosidad y el diámetro del colector en un medio isotrópico son los mismos a través de todo el medio. Como resultado, la cantidad de contaminantes capturados decrece grandemente conforme se incrementa la distancia dentro del lecho. Por lo tanto, la remoción ocurre principalmente en las primeras capas del medio, dejando el resto del medio sin usar. En contraste, el medio anisotrópico tiene una estructura de poro estratificada. Comúnmente, la porosidad o diámetro del colector (o ambos), decrece conforme la distancia se hace mayor. El resultado neto es la captura gradual de partículas. Las partículas más grandes son eliminadas en las primeras capas mientras que las partículas más pequeñas son capturadas por las capas más finas que se encuentran en la profundidad del medio.

Los medios de un filtro de cartucho pueden ser agrupados dentro de dos diferentes clases: regenerativos o desechables. Esta clasificación es un cuanto tanto arbitraria ya que muchos de los tipos de medio pueden ser al menos parcialmente regenerados bajo condiciones apropiadas.

c.1. Medios Regenerativos.

Los medios regenerativos son reutilizables. En la práctica, existen diferentes métodos de regeneración para remover los contaminantes de un medio agotado. El retrolavado, lavado con solventes, limpieza con vacío, sanitización ultrasónica, y calentamiento son algunos ejemplos de métodos de regeneración. Las propiedades estructurales, químicas y térmicas del medio deberán ser consideradas al escoger el método de regeneración.

c.2. Medios Filtrantes Desechables.

Generalmente, los medios desechables son alterados o destruidos por los métodos de regeneración, sin embargo en algunos casos la vida del elemento puede ser extendida por formas suaves de regeneración. Existen diferentes clases de medios, en cuanto a la filtración de agua los más utilizados son: medios de celulosa, plásticos porosos, resinas unidas y medios de membrana.

c.2.1. Medios de Celulosa.

Las fibras usadas en la filtración son relativamente gruesas, aproximadamente de 20 μ m de diámetro. La celulosa por ser hidrofílica en forma pura no tiene la suficiente fuerza para ser usada para la filtración de líquidos. Por lo tanto, las fibras de celulosa son unidas entre sí con resinas fenólicas, de melamina u otras resinas termoestables.

Los medios filtrantes de celulosa se usan en forma de papel o de tabla. Porosidades tan altas como 0.9 y espesores hasta de 1 cm se encuentran disponibles en el mercado. El papel de celulosa es usualmente plegado con el fin de incrementar el área superficial disponible para la filtración en el limitado volumen de la carcasa del filtro.

Las propiedades estructurales del papel de celulosa se encuentran determinadas por la naturaleza y cantidad de resina utilizada para hacer el papel. La extensión de la unión cruzada entre los grupos fenólicos determina la fragilidad del papel.

Es difícil caracterizar la estructura de los poros y el tipo de filtración que ocurre en el medio de celulosa. Como resultado de la naturaleza de la fibra y el proceso de manufactura usado, el papel de celulosa exhibe una amplia distribución de tamaños de poro. El

poro máximo así como medio puede ser medido experimentalmente como se puede la porosidad, peso base, permeabilidad al aire, espesor, y fuerza del papel. Otras fibras pueden ser incorporadas en el papel de celulosa para mejorar ciertas características del papel. Por ejemplo, las fibras de vidrio incrementan la eficiencia de remoción de partículas y las fibras de poliéster mejoran la fuerza del papel.

c.2.2. Plásticos Porosos.

Los plásticos porosos se producen por polímeros termoplásticos a través de varios procesos. En sus formas más simples, los medios filtrantes de plásticos porosos son hechos por inyección de gas comprimido en una resina y permitiendo la expansión de la mezcla durante el endurecimiento. Dependiendo de los materiales de manufactura, los plásticos porosos pueden ser espumas flexibles o estructuras rígidas no requiriendo soporte adicional. En virtud de los materiales usados, los plásticos porosos son generalmente hidrofóbicos; sin embargo, un tratamiento especial se puede utilizar para hacerlos hidrofílicos.

Los plásticos porosos tienen una red abierta de poros interconectados. Porosidades hasta de 0.97 son posibles y un diámetro de poro de 1 a 30 μm son comunes. Se ha visto que las espumas con estructura uniforme de poro que recuerdan a la de los medios fibrosos tienen mayor eficiencia y capacidad de filtración que otras espumas. Aparentemente, el cierre parcial no juega un papel importante en el proceso de filtración. En general, los poros de las espumas plásticas muestran un menor desempeño que los medios fibrosos de profundidad, pero mejor que los medios de superficie.

c.2.3. Medios de Resinas Unidas.

Los medios de resinas unidas son fabricados por la unión entre fibras y resinas moldeadas en la forma de un elemento. Una variedad de fibras son usadas para hacer los medios de resinas unidas ; sin embargo , muchos elementos utilizan resinas fenólicas para unirlos. Medios de este tipo se encuentran caracterizados por el alto contenido de resinas, rigidez y formas bien definidas. El bloqueamiento de los poros de la superficie puede ocurrir; sin embargo, los elementos de resinas unidas son frecuentemente acanalados para incrementar su área superficial y capacidad.

c.2.4. Membranas.

Las membranas son películas delgadas permeables de materiales poliméricos usados para altas eficiencias, filtración de partículas finas. En contraste con los otros tipos de medios que han sido discutidos anteriormente, las membranas son utilizadas para separar partículas menores a $0.1\mu\text{m}$.

Las membranas son construídas a partir de numerosos materiales poliméricos. Antes de 1965 las membranas de acetato de celulosa eran las más comunes; sin embargo, el material es biodegradable, se compacta, y es difícil de limpiar. Ahora, el cloruro de polivinilo, nylon, poliéster, polipropileno, polisulfona, policarbonato y fluorocarbono se encuentran disponibles y no tienen estos problemas. A pH neutros o alcalinos, muchos de las partículas, en agua se encuentran cargadas negativamente debido a los defectos cristalinos o adsorción de especies cargadas. Las membranas cargadas positivamente mejoran la remoción de estas partículas por interacciones electrostáticas.

d. Evaluación y Pruebas.

La función de un filtro de cartucho es el eliminar los contaminantes del agua. Existen cuatro características de un filtro que deberán ser de interés primario para el usuario: eficiencia de remoción del filtro, capacidad de retención, presión de gota e integridad estructural.

e. Grado de Remoción de Contaminantes.

La remoción es determinada por pruebas destructivas llevadas a cabo en muestras tomadas al azar en un filtro de cartucho o medio. Las pruebas descritas a continuación prefieren las pruebas en los filtros cartucho, aún cuando pruebas similares son utilizadas en la industria para comparar la remoción para distintos tipos de medio. Estas pruebas de medio, llamadas de lecho plano, utilizan pequeñas muestras y condiciones estratificadas. El resultado de una prueba de remoción puede ser expresada de diferentes modos. Eficiencia de remoción, grado de filtración, o tazas nominales pueden ser reportadas. La eficiencia de remoción es la cantidad relativa eliminada expresada en base a un porcentaje. El grado de filtración es la relación entre la cuenta de partículas en el influente y el efluente. Históricamente, las tazas nominales han sido arbitrariamente evaluadas dando una base de comparación de los filtros.

Las pruebas pueden realizarse ya sea en un sólo pase o en múltiples pases. En el pase simple los contaminantes se encuentran dispersos en el fluido corriente arriba del filtro. La dispersión es forzada a través del filtro y muestras corriente arriba y corriente abajo son recolectadas para ser analizadas. El fluido pasa a través del filtro una vez y después es descartado. En las pruebas multipase el fluido es continuamente recirculado a través de todo el filtro con nueva carga contaminante inyectada en la corriente del

influyente. Durante el transcurso de la prueba la distribución del tamaño de partícula cambia conforme las partículas más grandes son eliminadas selectivamente. En contraste, un tamaño de partícula relativamente constante en el influente se mantiene durante las pruebas de un solo pase.

La selección del modo de prueba puede hacerse en base a consideraciones de aplicación o práctica.

e.1. Grados Nominales y Absolutos.

Los grados nominales o absolutos frecuentemente se proveen como una medida a usar en la selección de un filtro de cartucho. El grado de filtración nominal es definido como: "el tamaño de poro al cual el 50% de las partículas son eliminadas". Los grados nominales proveen métodos de comparación útiles y ampliamente utilizados para comparar productos filtrantes; sin embargo, las comparaciones de grados nominales para productos manufacturados por diferentes compañías deben de hacerse con cuidado. Aún para el mismo fabricante, grados nominales pequeños no significan necesariamente mejor filtración.

Un grado absoluto se define como "el diámetro de la partícula esférica más grande y dura que pasa a través del filtro bajo condiciones de prueba específicas. Este es un indicador de la abertura más grande en el elemento filtrante". En la actualidad, los grados absolutos son sólo una indicación de la abertura más grande en el medio que puede eliminar partículas por malla. Para otros tipos de medios, el grado absoluto varía con la velocidad de flujo, viscosidad del fluido, carga eléctrica del medio, contaminantes y otros factores.

Los grados absolutos son determinados en base a la prueba de pase simple usando cuentas de vidrio esféricas o hierro carbonil E

como contaminante. Se debe notar que los contaminantes esféricos son utilizados para determinar los grados absolutos mientras que en la práctica la mayoría de las partículas son de forma irregular. Como resultado, el significado de los grados absolutos no es siempre claro.

e.2. Prueba de Carga Bacteriológica.

Esta prueba sólo se realiza en el caso de filtros esterilizantes, que en el caso del sistema de obtención de agua calidad inyectable no son útiles, pero se menciona debido a la importancia que presenta en la obtención de agua estéril o en la fabricación de otros productos estériles.

En las soluciones acuosas utilizadas para aplicaciones médicas y farmacéuticas, la eficacia de eliminación de un filtro es menos importante que el asegurar que el filtrado se encuentre estéril. Por lo tanto, las pruebas de carga bacteriológica de un sólo pase son utilizadas para evaluar la remoción. La bacteria *Pseudomona diminuta* es comúnmente utilizada como el contaminante para esta prueba. *P. diminuta* es una pequeña bacteria de forma redonda con un diámetro aproximadamente de 0.3 μ m. Antes de realizar una prueba de carga, todos los aparatos, incluyendo la membrana examinada, deberán ser esterilizados. Entonces es checada para esterilidad e integridad física la membrana confirmada. Un caldo conteniendo las colonias bacterianas bajo condiciones controladas es entonces añadido al reservorio superior y forzado a pasar a través de la membrana a presión controlada. La membrana probada es entonces cultivada en agar e incubada. Periódicamente, la membrana es examinada para verificar que no exista crecimiento bacteriano.

e.3. Capacidad de Retención.

La capacidad de retención es comunmente usada como un indicador de vida del filtro y economía. En general, la capacidad y remoción son determinados simultaneamente. La NFDPA define la capacidad de retención como " el peso de un contaminante artificial especifico que deberá ser añadido al influente para producir una diferencial de presión dada a través del filtro bajo condiciones especificas". Capacidad, de acuerdo a esta definición incluye al contaminante no capturado; en otras palabras, no es definida como la cantidad de contaminante retenido por el filtro. En contraste, SAE define la capacidad de retención de contaminantes como " la cantidad de contaminantes eliminados y retenidos por el filtro del agua durante la recirculación constante del fluido contaminado con una presión de gota predeterminada a través del filtro". Esta definición considera a la capacidad como la cantidad de contaminante retenido por el filtro. En muchos casos la capacidad es determinada por dos métodos no muy diferentes.

La capacidad de laboratorio es sólo un indicador de la capacidad real que será exhibida en este campo. La capacidad es una función de los mismos factores como remoción. En la práctica, las fuentes de corriente y vibración, pueden tener una gran influencia en la capacidad. Examinaciones microscópicas de un filtro durante el curso de una prueba revelan la acumulación de partículas seguida por la subsecuente retención y captura. La reentrada es función de fuerzas hidrodinámicas y adhesivas que varían con las propiedades del sistema.

e.4 Evaluación Estructural.

La prueba estructural de las carcassas y elementos filtrantes de los filtros de cartucho son efectuadas para evitar fallas catastróficas del filtro y para prevenir grietas o ranuras que

puedan afectar el proceso o producto que se esta protegiendo.

La NFPA T2.0.1 es un estándar recomendado para evaluar los componentes de la fuente del fluido de metal. Esta es utilizada para establecer grados de fatiga y presión estática para las carcasas del filtro. El grado de presión de fatiga es definido como la presión que la carcasa puede experimentar 10 millones de veces sin fallar. La prueba es acelerada aplicando rápidamente presión de liberación en un ciclo.

Existen cuatro pruebas básicas estructurales para los elementos del filtro. ANSIB93.23 es usada para determinar la compatibilidad del material de un elemento con el fluido . ANSI/B93.25 mide la habilidad de un elemento para soportar una presión en particular. ANSI/B93.24M-1972 evalúa " la habilidad del elemento filtrante a soportar flexión causada por las presiones diferenciales cíclicas". La prueba del punto de burbuja es usada para determinar la integridad de fabricación de un elemento filtrante.[19]

e.5 Prueba del Punto de Burbuja.

Una ventaja importante de un filtro de membrana es su habilidad de ser probada su integridad antes de filtrar. Esta prueba es simple, no destructiva, llevada a cabo durante el desarrollo y conocida como prueba del "punto de burbuja". Los filtros de membrana tienen discretos pasajes uniformes que penetran de un lugar a otro, pueden pensarse como líneas uniformes capilares. La prueba del punto de burbuja se basa en el hecho de que el liquido es retenido en estos tubos capilares por tensión superficial y que la presión mínima requerida para forzar a salir el liquido del tubo es una medida del diámetro del tubo. La prueba del punto de burbuja es una de las pruebas más simples y más útiles para los filtros de cartucho.[20]

La prueba consiste en sellar el elemento y sumergirlo completamente a una profundidad de 1.25 cm en un líquido humectante (usualmente alcohol isopropílico). Después de 5 min en el interior, el elemento es presurizado con aire para predeterminar un valor. El elemento entonces es rotado 360° y examinado en cuanto a corrientes persistentes de burbujas. La evidencia de corrientes de burbujas de aire indica que el medio tiene fracturas o que el elemento ha sido mal fabricado. La prueba de burbuja es rutinariamente utilizada como una herramienta de control de calidad. Técnicas muy relacionadas han sido utilizadas para obtener el tamaño de poro del medio filtrante. [19]

e.6 Prueba de Difusión.

En sistemas de grandes volúmenes, donde un gran volumen de agua debe ser desplazado antes de que las burbujas puedan ser detectadas, la prueba de difusión se puede llevar a cabo en vez de la prueba de burbuja. La prueba de difusión se basa en el hecho de que en una membrana húmeda, bajo presión, el aire fluye a través de los poros llenos de agua a presiones diferenciales por debajo de la presión del punto de burbuja del filtro por un proceso de difusión siguiendo la ley de Fick. En filtros de áreas reducidas la corriente de aire es muy lenta. Pero, en los filtros de gran área usados en sistemas de grandes volúmenes, es significativo y puede ser medido para desarrollar una prueba de integridad sensible para los filtros.

En algunos filtros la presión aplicada durante la prueba de difusión es el 80% de la presión del punto de burbuja establecida para un sistema de filtración en particular. El volumen de la corriente de aire es determinada midiendo la cantidad de agua desplazada.

Aplicando una presión del 80% de la presión de burbuja del filtro valida la integridad del filtro mientras que un incremento

dramático en la corriente de aire (o agua) a bajas presiones si hubiera membranas dañadas, tamaño de poro inadecuado, sellos ineficientes o grietas en el sistema.[20]

e.7. Caracterización del Medio.

Existen diferentes pruebas usadas para caracterizar el medio del filtro. Pruebas específicas han sido diseñadas para cuantificar la fuerza, resistencia química y térmica, y otras propiedades del medio. Para estudiar la estructura del poro del medio existen cuatro métodos: examinación microscópica, prueba de burbuja, intrusión de mercurio y prueba de permeabilidad.

La prueba de examinación microscópica con un microscopio de luz o microscopio de electrones es el método más directo para caracterizar la estructura de poro del medio filtrante, además de ser el método más difícil para cuantificar. La examinación microscópica revela la estructura del poro, forma y tamaño de la fibra o el grano y detalles microestructurales del medio. Sin embargo, para los diferentes tipos de medio es difícil construir una distribución de datos de poros o distribución de tamaños.

Variaciones en la prueba de burbuja son usadas también para cuantificar el tamaño del poro del medio filtrante. Estas pruebas son similares a las utilizadas para probar la integridad; sin embargo, un contenedor especialmente diseñado para hojas planas del medio es necesario. En estas pruebas la presión de aire es gradualmente incrementada hasta que las burbujas empiezan a fluir del medio. El tamaño máximo del poro puede ser estimado para la presión aplicada y la tensión superficial del fluido. El tamaño real del poro no es obtenido porque se asume que el medio es completamente mojado por la prueba de fluido. En la actualidad, la humectación varía considerablemente de medio a medio. Por esta razón, la presión a la cual las burbujas, aparecen por primera vez

es frecuentemente reportado en lugar de estimar el tamaño del poro. ASTM F316-70 describe el uso de este método para calcular el máximo tamaño de poro y la distribución de tamaños de poro.

La intrusión de mercurio ha sido utilizada para medir directamente la porosidad del medio de celulosa y caracterizar la estructura del poro para otros tipos de medios filtrantes incluyendo membranas. Este puede dar una estimación real de porosidad para muchos tipos de medio. En los estudios de membrana, las altas presiones usadas pueden deformar el medio y la técnica puede ser sensible a los pequeños tamaños de poro. La intrusión de mercurio es sólo una técnica aproximada para estudiar los medios con estructura irregular mientras un modelo de estructura de poro puede ser asumida en orden de estimar el tamaño del poro.

La permeabilidad al aire provee un indicador de la resistencia que ofrece la corriente por un medio filtrante en particular. Típicamente, el aire se pasa a través de una hoja plana del medio a una presión de gota constante de 0.5 Pa. La corriente de aire es entonces medida para dar la permeabilidad. La permeabilidad es función del espesor del medio, porosidad, estructura del poro, y forma y tamaño del colector. Como estos son los mismos factores que afectan la remoción y capacidad, la permeabilidad es frecuentemente utilizada en las etapas preliminares de selección de malla del medio. En general, la remoción se mejora y la capacidad decrece con la decreciente permeabilidad. [20]

Los filtros de cartucho dentro de un sistema de tratamiento para la obtención de agua calidad inyectable pueden ser utilizados en diferentes etapas, como por ejemplo después de columnas de intercambio iónico, a la salida de los tanques de almacenamiento de agua deionizada o destilada, etc. con el fin de asegurar que la calidad del agua se eleva en cada paso. El tamaño de poro comunmente utilizado en estos sistemas es de 0.1 a 0.22 μm .

3. FILTROS DE CARBÓN.

Los filtros de carbón se utilizan para eliminar cloro e hidrocarburos de bajo peso molecular, son menos efectivos en la eliminación de moléculas orgánicas pesadas que se encuentran comunmente en la superficie de los abastecedores de agua, tales como el ácido húmico. Estos filtros se utilizan frecuentemente en sistemas de pretratamiento para minimizar que las resinas deionizantes se ensucien irreversiblemente con material orgánico. [18]

Los filtros de carbón representan frecuentemente la fuente de contaminación más severa. Cuando se mide el contenido de bacterias en varios puntos del sistema, los niveles de contaminación más altos se encuentran en los filtros de carbón ya que el cloro residual se elimina en la porción más alta del filtro, mientras que el resto del lecho proporciona un área húmeda con abundante material carbonoso para propiciar el crecimiento bacteriano.

Las medidas para un efectivo control de proliferación microbiana en el filtro de carbón pueden ser difíciles y costosas. Algunas de estas medidas incluyen una sanitización periódica con agua a 90°C o utilizando vapor a presión atmosférica. Muchos de los sistemas de filtración de carbón operantes no pueden ser sanitizados de esta forma, debido a que contienen tubería de PVC o columnas recubiertas interiormente con materiales que no toleran las altas temperaturas. Como alternativa, los filtros de carbón deberán contar con forros de hule relativamente inerte el cual pueda soportar tales condiciones de sanitización.

Otra alternativa es usar lámparas ultravioleta germicidas en línea con el efluente del filtro de carbón (Figura 9). Esto no elimina todas las bacterias, pero puede servir para controlarlas o impedir su crecimiento. Cuando se utilizan este tipo de lámparas es necesario que la cubierta de cuarzo reciba mantenimiento o sea

reemplazada dependiendo de las medidas de intensidad y emisión. Además, los sistemas pueden hacer uso de una recirculación continua junto con la irradiación UV para mejorar el control microbiano.

Existen algunas alternativas a la filtración con carbón. Algunos suministros de agua tienen bajo contenido de material orgánico y pueden también encontrarse libres de cloro, en estos casos el carbón no es necesario. Los filtros de carbón pueden también ser reemplazados por trampas orgánicas de resinas macrorreticulares.

Además de los problemas de contaminación microbiana los filtros de carbón pueden presentar problemas de pérdida de la capacidad de adsorción. En estos casos se realizan pruebas químicas por medio de las cuales se determina el contenido de cloro del agua que ha pasado a través del filtro. Una vez que el filtro ha perdido capacidad de adsorción, éste deberá ser reemplazado, ya que no puede regenerarse. [15]

Al igual que en los filtros de arena el filtro de carbón deberá contar para su monitoreo con manómetros a la entrada y salida del filtro y conocer de esta manera que tan saturado se encuentra y que tan frecuentemente debe ser sanitizado.

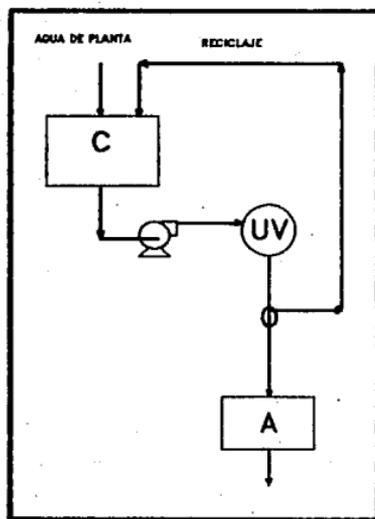


Figura 8: Sistema para controlar el desarrollo microbiano con un anillo de reciclaje UV

C. ABLANDADORES.

La dureza del agua se debe principalmente a la presencia de iones calcio y magnesio. Los dos métodos generales para el ablandamiento de agua son la precipitación con cal y cenizas de sosa (proceso cal-sosa) y el ablandamiento por intercambio iónico. En la industria farmacéutica el intercambio iónico es el método utilizado para el ablandamiento de agua por lo que se le dará mayor atención.

1. PROCESO DE ABLANDAMIENTO POR PRECIPITACION CON CAL Y SOSA.

El proceso de ablandamiento de agua por la precipitación con cal y cenizas de sosa, puede ser llevado a cabo a temperatura ambiente o bien aplicando calor. En el último caso el agua es precalentada con vapor antes de añadir los agentes químicos. El calor acelera las reacciones y produce un efluente ablandado.

La cal reacciona con los bicarbonatos presentes en el agua dura para formar precipitados de carbonato de calcio e hidróxido de magnesio. La sosa por su parte reacciona con las sustancias no carbonatadas dando productos insolubles. El precipitado se deja sedimentar, el agua sedimentada posteriormente es clarificada por filtración. (18)

2. ABLANDAMIENTO POR INTERCAMBIO IONICO.

El más común de los intercambiadores iónicos es el ablandador o desmineralizador de agua, el cual elimina la dureza intercambiando iones calcio y magnesio por iones sodio para formar sales más solubles. El suavizado procede como sigue:

- El agua dura conteniendo iones calcio y magnesio entra a la columna de intercambio iónico.

- Antes de haber contacto con el agua las partículas de resina se han asociado solamente con los iones móviles; los cationes sodio reemplazables son desplazados por cationes no reemplazables. Hay miles de partículas en una unidad intercambiadora, cada partícula contiene billones de iones.

El intercambio es iniciado. Algunos de los iones calcio y magnesio son absorbidos por las resinas que liberan iones sodio por cada ión calcio o magnesio.

- La partícula de resina libera los iones sodio y ahora contiene a los calcio y magnesio. En la práctica, algunos iones sodio generalmente permanecen en el intercambiador.

- El agua que sale es suave, no contiene cationes que produzcan dureza.

- Una vez que el sodio reemplazable ha sido intercambiado por calcio y magnesio provenientes del agua dura, la resina "agotada" puede ser regenerada con una solución de cloruro de sodio ya que la reacción es reversible. [9][17]

3. INTERCAMBIADORES CATIONICOS DE SODIO.

El uso del término "zeolita" ha sido empleado a todos aquellos materiales usados para el ablandamiento de agua. Estos incluyen arenisca verde, arcilla de bentonita, minerales sintéticos tipo gel, carbón sulfonatado, y resinas orgánicas sintéticas. Estrictamente hablando, el término debería sólo incluir aluminosilicatos inorgánicos con propiedades de intercambio iónico.

En la actualidad los intercambiadores pueden ser clasificados dentro de dos tipos: los naturales y zeolitas fabricadas de minerales inorgánicos y las resinas sintéticas orgánicas. Debido a la alta capacidad de las resinas sintéticas, las zeolitas de carbón sulfonatado así como las naturales han salido del mercado.

Las resinas sintéticas son copolímeros de compuestos orgánicos tales como fenoles, aldehidos, y derivados de estireno y vinil. Como ejemplos tenemos los plásticos de baquelita, resinas fenol-formaldehido y poliestireno. En el proceso de polimerización líquidos de baja viscosidad volátiles reaccionan en relación arreglada. Conforme la reacción procede, los líquidos volátiles se unen entre si para formar una larga cadena de productos que se unen a otras cadenas para producir un "electrolito" sólido estable e insoluble. En ciertas resinas los grupos intercambiadores se presentan en el material en bruto, y las resinas no requieren de un proceso adicional, mientras que en otras requieren procedimientos intermedios para unir los grupos activos a partículas sólidas. Las resinas sintéticas intercambiadoras de iones se identifican por el material base -fenólicas, poliestireno, etc- y por los grupos activos $-HSO_3$, $-COOH$, $-OH$, etc.-. Las resinas son producidas comunmente en forma de partículas esféricas o "cuentas" en un tamaño efectivo de 0.40 a 0.50 mm. Durante el ablandamiento normal el tamaño de las partículas confinadas no afecta la capacidad de operación; sólo las características de retrolavado y la pérdida de cabeza son influenciadas.

Las resinas fenólicas son producidas por la condensación entre el ácido α -fenolsulfónico y el formaldehido. Las resinas fenólicas se encuentran sujetas a la degradación por cloro. A pesar de que la base orgánica de la resina no sustenta el crecimiento bacteriano, este provee un buen ambiente para su crecimiento. Una esterilización periódica, con formaldehido y salmuera, mantiene la unidad en buenas condiciones de operación. Es un agente de clorinización eficiente donde el cloro debe ser eliminado del agua.

Prácticamente todos los intercambiadores hoy en día utilizados para el ablandamiento son resinas intercambiadoras de poliestireno fabricadas por la polimerización de monómeros de estireno con divinilbenceno (DVB). La estabilidad y fuerza mecánica de las partículas de resina dependen del grado de entrecruzamiento desarrollado durante el proceso de polimerización y es dependiente de la cantidad de DVB usada en el proceso. La densidad, durabilidad y capacidad de intercambio son afectados por el grado de entrecruzamiento. Esto es expresado como porcentaje de DVB usado y es normalmente sinónimo de porcentaje de entrecruzamiento. La producción común es del 8 a 12%. Sin embargo, el 8% es el más comunmente usado para el ablandamiento de agua. Después de que las partículas básicas de resina son producidas, el polímero es sulfonato con ácido sulfúrico y otros agentes para producir los grupos aniónicos intercambiadores $-HSO_3^-$.

4. LIMPIEZA DE LOS DESMINERALIZADORES.

A pesar de que la invasión microbiana en los ablandadores de agua no es tan rápida como en los filtros de carbón, estos representan una fuente potencial de contaminación. A diferencia de otros procesos de intercambio iónico que son regenerados periódicamente con soluciones ácidas o cáusticas a concentraciones antimicrobianas, el ablandador es regenerado con salmuera (solución de cloruro de sodio), que no tiene efecto sanitizante. Además, si no se toman algunas precauciones, el tanque de salmuera puede convertirse en sitio de reproducción de halófilos y otros microorganismos.

Un tanque abierto de salmuera sin agitación, puede estratificarse y desarrollar altos niveles de actividad microbiana en la superficie, donde la inoculación fácilmente puede ocurrir y la concentración de sal es substancialmente más baja que en el fondo del tanque contenedor. Las precauciones que se deben de tener en

cuenta incluyen agitación o recirculación del contenido del tanque, mantener la saturación, minimizar el tiempo de toma de la salmuera, un sistema cerrado, y mantener condiciones asépticas para el almacenamiento de la sal.

Algunas de las bacterias pueden ser eliminadas durante el lavado inverso que se lleva a cabo como proceso de regeneración, pero muchos de los ablandadores son diseñados con un margen mínimo (espacio de cabeza) y con insuficiente flujo de retrolavado (esto sucede con unidades muy pequeñas con flujos de menos de 20 gpm).

Otra medida para controlar el crecimiento en el ablandador es mantener una recirculación continua de agua, aún cuando el sistema no este siendo utilizado.

D. DEIONIZADORES ANIONICOS/CATIONICOS

El proceso de deionización de agua por intercambio iónico consiste en la conversión de sales a sus correspondientes ácidos por intercambiadores catiónicos de hidrógeno y la remoción de estos ácidos por intercambiadores aniónicos. Los dos intercambiadores comunmente se ponen en series de columnas por separado, el agua pasa primeramente a través de una columna y posteriormente por la otra; en este caso la deionización se lleva a cabo en un proceso de dos etapas. Usualmente el intercambiador catiónico precede al aniónico, pero en algunos casos el orden es invertido (Figura 10). Los dos intercambiadores pueden también encontrarse juntos dentro de una misma columna; estos se llaman lechos mixtos.

1. NATURALEZA DEL INTERCAMBIO IONICO

Las sales disueltas en agua se disocian en iones cargados positivamente (cationes) y iones cargados negativamente (aniones), que permiten al agua conducir la electricidad: las sustancias disueltas por lo tanto reciben el nombre de electrolitos. La solución se encuentra en estado de electroneutralidad, que quiere decir que el número de cargas positivas se encuentra en equilibrio con el número de cargas negativas.

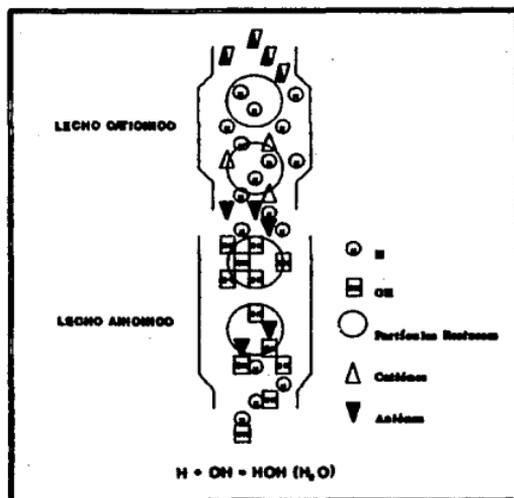


Figura 10: Proceso de Intercambio Iónico en Lechos Separados

Del mismo modo los intercambiadores iónicos contienen cationes y aniones en condiciones de electroneutralidad. Pero los intercambiadores difieren de la solución en que sólo una de las dos especies iónicas es móvil (intercambiable).

Cuando el intercambio ocurre, los aniones o cationes en la solución son intercambiados por aquellos en el intercambiador, pero tanto la solución como el intercambiador permanecen en condiciones de electroneutralidad. En el caso del intercambio catiónico, por ejemplo, cuando un catión de calcio, que tiene dos cargas positivas deja el agua, debe ser reemplazado dentro del intercambiador, por dos cationes de hidrógeno, que tiene solo una carga positiva. [18]

El proceso de deionización procede de la siguiente manera:

- El agua conteniendo materiales iónicos es admitida a la columna de resina de intercambio (catiónica) a la cual se asocian los iones móviles, por iones hidrógeno reemplazables y sustituidos por aniones no reemplazables.

- Los cationes en solución (calcio, potasio, magnesio, sodio, etc.) son absorbidos en las partículas de resinas las cuales liberan los iones hidrógeno.

- La columna de intercambio catiónico libera iones hidrógeno y los grupos negativos (aniones) originalmente presentes en el agua. Estos son ahora admitidos por una segunda columna de resina aniónica que se asocia con los iones móviles (carbonatos, bicarbonatos, sulfatos, cloruros, etc.), reemplazando los grupos hidroxilo (aniones) por cationes no reemplazados.

El resultado es agua químicamente pura. Los iones hidrógeno se combinan con los iones hidroxilo para producir agua (Figura 11). [9]

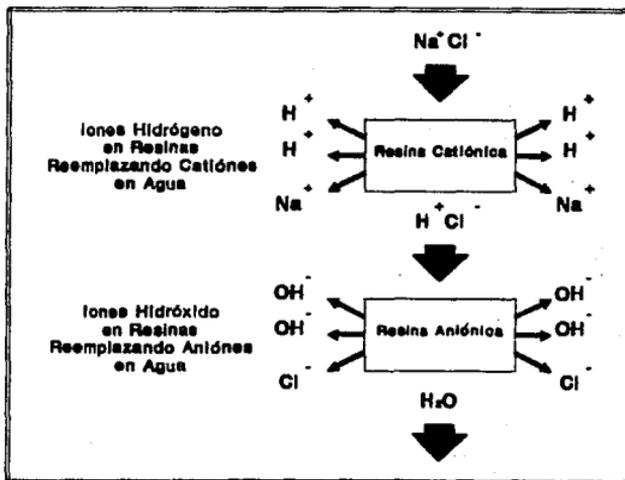


Figura 11: Proceso de Desionización.

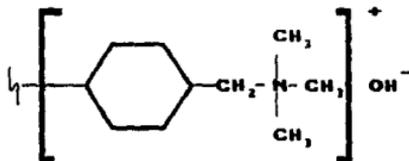
2. MATERIALES INTERCAMBIADORES.

La mayoría de los intercambiadores utilizados en la deionización del agua son resinas sintéticas hechas por la polimerización de varios compuestos orgánicos. Los compuestos más frecuentemente usados son el estireno y el divinilbenceno. La larga cadena de copolímeros formada por estos compuestos contiene mayor proporción de estireno (80-92%) y en una menor proporción divinilbenceno (8-20%). El último actúa como lazo de unión para mantener unidas las largas cadenas poliméricas.

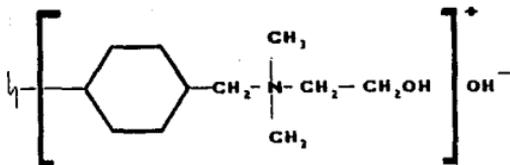
Los intercambiadores catiónicos de hidrógeno usados para la deionización, pueden tener diferentes grados de acidez.

Algunos intercambiadores son fuertemente ácidos, conteniendo grupos funcionales de ácido sulfónico $-SO_3H$, mientras otros son debilmente ácidos, conteniendo grupos de ácidos carboxílicos $-COOH$.

De manera similar existen intercambiadores aniónicos debilmente básicos y fuertemente básicos. Existen dos clases de intercambiadores fuertemente básicos: Tipo I, con un grupo funcional de amonio cuaternario.



El Tipo II que tiene un grupo amonio cuaternario modificado.



En el intercambiador del Tipo II uno de los grupos metilo es reemplazado por un grupo etanólico. Los tipos I y II difieren principalmente en su afinidad por los aniones cloruro e hidróxido y en su estabilidad química. El tipo I tiene menos capacidad de intercambio, pero es más estable que el tipo II.

Los intercambiadores debilmente aniónicos tienen grupos funcionales de poliamina conteniendo principalmente aminas, -NH_2 , aminas secundarias -NHR , y aminas terciarias -NR_2 . Existen también resinas aniónicas de fuerza media, conteniendo una mezcla de grupos débil y fuertemente básicos.

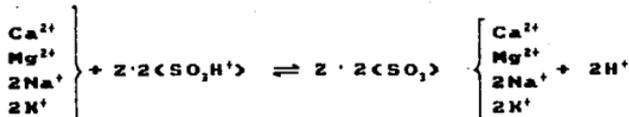
Quando se habla de intercambiadores débil o fuertemente ácidos nos referimos al grado de ionización (o disociación a iones).

Debida a la alta calidad del agua necesaria para la obtención de agua calidad inyectable, los intercambiadores utilizados para la deionización del agua son de carácter fuerte.

a. Intercambiadores Catiónicos de Hidrógeno Fuertemente Ácidos.

La mayoría de los cationes en agua son calcio, magnesio, sodio, y potasio. Estos son intercambiados por hidrógeno en intercambiadores cationicos fuertemente ácidos (con grupos funcionales de ácido sulfónico SO_3H), como en la siguiente ecuación

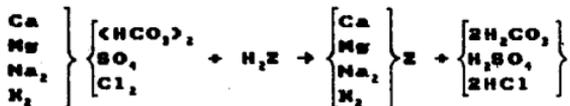
en forma iónica:



donde Z es la matriz del intercambiador.

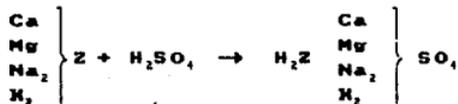
La reacción es reversible: a la derecha hasta la fase de agotamiento de ciclo del intercambiador, cuando el agua es tratada, y a la izquierda durante la fase de regeneración, cuando los regenerantes (ácido sulfúrico y clorhídrico) eluyen del intercambiador los cationes previamente tomados del agua y restauran el intercambiador a forma de hidrógeno.

La siguiente ecuación representa la fase de agotamiento, escrita en forma molecular (como si las sales presentes estuvieran no disociadas) y muestra la combinación entre cationes con los aniones mayores, los bicarbonatos, sulfatos y aniones de cloruro. Los grupos sulfónicos, SO_3H , han sido borrados y reemplazados con hidrógeno, H, por simplicidad en la ecuación.



Por lo tanto las sales en el agua son convertidas a sus correspondientes ácidos.

La regeneración con ácido sulfúrico se da en la siguiente ecuación, también escrita en forma molecular:

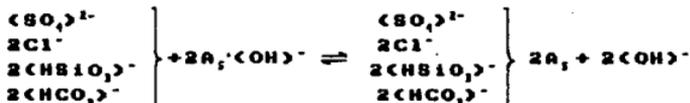


De esta manera los cationes son eluidos del intercambiador como sulfatos. Si se utiliza ácido clorhídrico como regenerante; los cationes serán eluidos como cloruros más solubles.

b. Intercambiadores Aniónicos Fuertemente Básicos.

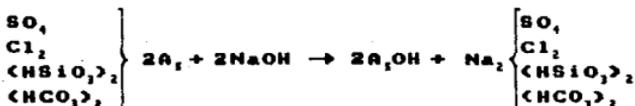
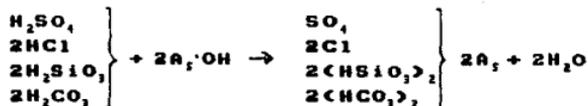
Estos intercambiadores surgen con la necesidad de eliminar tanto ácidos débilmente disociados como ácidos fuertemente disociados. [21]

Escritas en forma iónica, las reacciones con intercambiadores aniónicos fuertemente básicos se dan a continuación en la siguiente ecuación:



donde A_s es la matriz y sitio catiónico arreglado del intercambiador.

Solamente un álcali fuertemente básico (sosa cáustica) puede ser usado para la regeneración. Expresada en forma molecular, el agotamiento y la regeneración es como sigue:



Los deionizadores son los que presentan el menor problema de contaminación. A pesar de que sufren una inoculación repentina de bacterias, la regeneración periódica con ácidos y álcalis usualmente los sanitiza. Sin embargo las excepciones pueden ocurrir, y los problemas de crecimiento microbiano se pueden incrementar si se permiten cavidades o períodos prolongados de estancamiento.

E. DESTILACION.

La destilación eleva la calidad del agua por evaporación del agua líquida separándola de gotas con contaminantes provenientes del agua de alimentación, por medio de separadores y condensando el vapor purificado en un intercambiador de calor.

El destilador se debe de encontrar diseñado para operar a una determinada velocidad (galones por hora); si la operación se lleva a cabo a una mayor velocidad el destilado sería conducido al evaporador. Todas las partes del destilador en contacto con el vapor o destilado deberán estar construidas por materiales de alta calidad, tales como estaño recubierto, acero inoxidable 316, o vidrio, para prevenir la contaminación del metal. El grado de pureza del agua obtenida por destilación es aproximadamente del 10% del total de la cantidad de agua usada. La destilación es un proceso costoso debido al bajo rendimiento, requerimientos de energía, etc. [8]

El tipo de destilador que frecuentemente se utiliza para la producción de grandes volúmenes de agua es el destilador de compresión de vapor. Este difiere esencialmente de los destiladores convencionales en que el vapor es comprimido a presiones y temperaturas más altas y posteriormente es nuevamente descargado en la caldera del destilador, donde se condensa. Cuando el vapor es condensado, su calor latente es utilizado para vaporizar el destilado dentro de los tubos de la caldera con ello se incrementa la eficiencia de operación. Destiladores de este tipo se encuentran disponibles en capacidad de 50 a 3000 galones por hora, produciendo agua de 0.25 ppm de NaCl o mayor grado de pureza. [20]

La *Selas Corporation of America* fabrica unos aparatos llamados "Steril-Aqua" dignos de ser descritos por tratarse de un medio

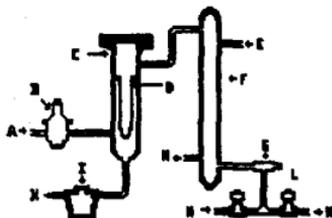
eficaz y económico de transformar vapor ordinario de cualquier caldera, directamente en agua destilada de una calidad excepcionalmente buena, estéril y libre de pirógenos.[4]

Los principios de operación son como siguen: (Figura 12)

1) La primera operación, al entrar el vapor por (A), es la "reducción de presión" mediante una válvula reguladora (B); esto es necesario para admitir un mínimo en la bajada de la presión dentro de la unidad de separación (C).

2) Utilizando los principios básicos de física capilar y de la química de superficies, la unidad (C) efectúa una completa separación de las fases líquida y gaseosa. Conectada a un sistema de vapor, esta unidad automática remueve todo el vapor condensado presente en forma de gotas o neblina que contienen los contaminantes incluyendo partículas sólidas, materia orgánica, metales pesados y pirógenos, pasando únicamente el vapor limpio a través de un filtro-elemento (D) con propiedades hidrofóbicas. La fase líquida queda eliminada, regresando por la trampa (I) a la caldera (J).

3) El vapor limpio, luego es condensado en el sistema de enfriamiento (F,E,H), obteniéndose por la válvula automática (K) agua estéril y pura (M). En (G) se ha instalado un medidor para controlar la conductibilidad del agua. Si el agua no llega a tener la pureza requerida, se regresa automáticamente por la válvula (L) a la caldera.



- | | |
|----------------------------------|-----------------------|
| N. Entrada Vapor Caldera | M. Salida del Agua de |
| O. Regulador de Presión | Enfriamiento |
| C. Separador Automático de la | I. Trampa de Vapor. |
| Fase Líquida. | J. Caldera |
| D. Conjunto del Separador Filtro | K. Válvula Automática |
| E. Entrada del Agua de | L. Agua que Regresa |
| Enfriamiento | a la Caldera. |
| F. Condensador | M. Agua Estéril. |
| G. Calilla de Conductividad | |

Figura 12: Esquema del Funcionamiento del sistema 'Sherril-Aqua'.

Otra marca de destiladores que destaca por la alta pureza del agua que produce es el Finn-Aqua en el cual el proceso consta de varios pasos, esto es el agua es evaporada y condensada varias veces a través de varias unidades a manera de eliminar cualquier impureza presente.

Los factores más importantes que pueden influir en las unidades de destilación son:

a. Calidad del Agua de Alimentación.

Muchos de los problemas que ocurren en los sistemas de destilación son causados por la mala calidad del agua de alimentación.

b. Formación de Incrustaciones.

Si el sistema de pretratamiento no está propiamente diseñado o no funciona adecuadamente, grandes cantidades de sílica pueden estar contenidas en el agua de alimentación que entra al destilador. La sílica puede formar incrustaciones en la superficie del intercambiador provocando una disminución en la capacidad del destilador.

c. Equipo de Monitoreo.

El equipo deberá recibir mantenimiento y ser calibrado de manera que siempre esté conforme a las especificaciones de diseño.

d. Lixiviación.

Los iones metálicos (especialmente hierro) lixiviados de las superficies internas del destilador pueden formar óxidos metálicos y provocar contaminación. [15]

e. Integridad de Uniones.

f. Filtros de Venteo.

F. OSMOSIS INVERSA.

Un método recientemente aceptado para la preparación de Agua para Inyección es el proceso de ósmosis inversa. En el fenómeno natural de ósmosis, el flujo de agua entre dos soluciones acuosas con diferentes concentraciones de sólidos disueltos, separados por una membrana semipermeable, se da de la solución de menor concentración a la solución con la más alta concentración. La operación continúa hasta que las concentraciones alcanzan un equilibrio. La presión ejercida por la segunda solución es llamada presión osmótica. En la ósmosis inversa, la dirección del flujo del agua de alimentación que pasa a través de la membrana semipermeable puede ser invertida aplicando una presión que exceda a la presión osmótica del agua de alimentación. Debido a las características de la membrana, las partículas y muchos de los sólidos disueltos son excluidos, dando como resultado que sólo el agua pura pase a través de la membrana.

En el proceso de ósmosis inversa, se requiere del uso de membranas semipermeables muy finas similares a las membranas para ultrafiltración pero con poros más cerrados (tan pequeños como 0.5 nm). El espesor de la membrana debe de ser 10,000 veces el diámetro de las moléculas más pequeñas retenidas, de manera que virtualmente todas las partículas suspendidas y moléculas disueltas sean retenidas y expulsadas en la corriente. Por lo tanto se requieren membranas con grandes áreas superficiales para procesar el agua en un tiempo razonable, pero producen agua con calidad comparable a la destilación a un costo menor.

Probablemente la principal razón por la que los sistemas para la producción de Agua Calidad Inyectable utilicen el proceso de destilación a pesar de ser más costoso es que los sistemas de ósmosis inversa son más difíciles de mantener en estado de control validado.

Las membranas de ósmosis inversa son un tanto frágiles: se encuentran hechas de poliamida, que es fácilmente dañada por cloro, o de acetato de celulosa, las cuales están sujetas al ataque microbiano. Y son aún más frágiles, considerando que normalmente las unidades de ósmosis inversa requieren operar a presiones de 200 a 600 psi. [16]

Las membranas de acetato de celulosa toman la forma de una delgada película. La película no es completamente íntegra, ésta tiene poros dentro del rango de los 100 Å. Partículas, microorganismos, y compuestos orgánicos disueltos con pesos moleculares arriba de 200 son rechazados debido a su tamaño molecular. Así, los pirógenos son eliminados del filtrado. Los electrolitos disueltos son rechazados por la repulsión de los iones de la superficie de la membrana, iones de valencia más alta son repelidos a distancias mayores de la membrana. La repulsión de iones de menor valencia tales como los iones cloro no es completa, un pequeño porcentaje de estos iones pasan a través de la membrana. Sin embargo, con el pretratamiento del agua de alimentación y con suficientes pases a través de las membranas, los iones cloro pueden ser reducidos a límites aceptables para El Agua Purificada y Agua para Inyección. [8]

En general la ósmosis inversa es una técnica de tratamiento recomendable cuando el total de sólidos disueltos no excede 200-300 ppm y el suministro de agua se encuentra relativamente libre de ciertas sustancias tales como compuestos orgánicos, coloides (particularmente aquellos de sílica), hierro, y elementos traza como bario o manganeso. [8]

Existen cuatro diferentes configuraciones de elementos de flujo cruzado usados en el proceso de ósmosis inversa: tubulares, de plato plano, envueltos en espiral, y geométricos de fibra de vidrio. La Figura 13 ilustra los cuatro tipos y sus características de flujo. Los elementos tubulares son hechos arrollando membranas en el

interior de tubos de soporte de un diámetro de 0.5 a 2.5 cm. Estos son más tolerantes a sólidos en suspensión que los otros tres tipos; sin embargo, tienen un área superficial relativamente pequeña por unidad de volumen. El resultado flujos relativamente lentos y costos comparativamente altos dictan que su principal uso sea para "pequeños volúmenes, y aplicaciones de alto valor". Los elementos de plato plano consisten en membranas apiladas unidas a un soporte poroso. Los elementos envueltos en espiral son hechos colocando capas de membranas de forma consecutiva, material de soporte poroso y materiales espaciadores a un tubo central. La concentración de polarización es un problema particular y es requerido un pretratamiento tanto para los elementos planos como los envueltos. Los elementos de fibra de vidrio son fabricados sellando una sola membrana de fibra de vidrio en los extremos de la carcasa. El flujo de agua en las membranas de fibra de vidrio es bajo comparado con los otros tipos de elementos, pero permiten empacar grandes áreas superficiales en pequeñas carcasas, pudiéndose obtener velocidades de flujo relativamente altas en elementos compactos.[19]

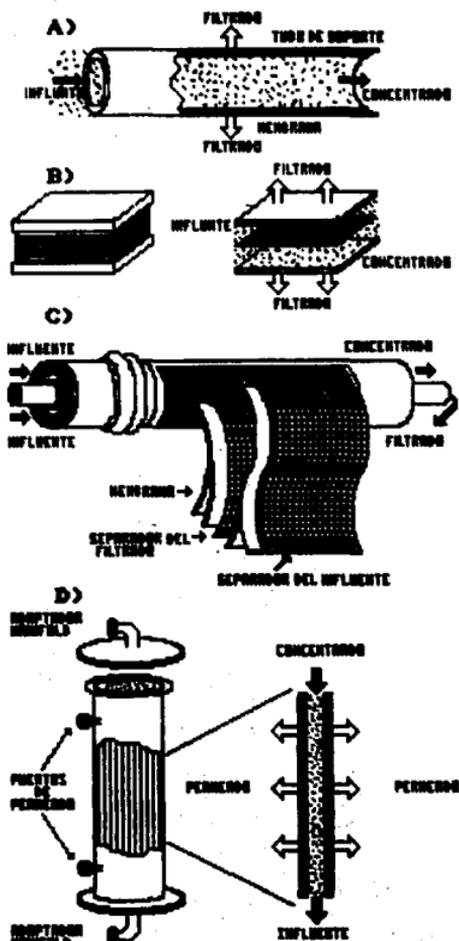


Figura 18: Configuración de Elementos Filtrantes para Osmosis Inversa: a) tubular, b) plato plano, c) envuelto en espiral, d) fibra de vidrio.

G. SISTEMA DE TOMA Y DISTRIBUCION.

1. TANQUES DE ALMACENAMIENTO.

El almacenamiento de Agua para Inyección es tan importante como su producción. De preferencia debe ser un sistema cerrado, con intercambio de aire a través de un filtro (filtros de venteo) que elimine los microorganismos, impurezas y vapores del aire cuando el tanque se llene o vacíe. En caso de que los microorganismos lleguen a entrar al tanque se debe prevenir su multiplicación manteniendo la temperatura del agua a 80°C por medio de espirales de vapor en el fondo del tanque o por radiación continua con lámparas inmersas de luz ultravioleta. Normalmente el Agua para Inyección no debe de ser almacenada por más de 24 horas antes de ser usada. El constante peligro de contaminación microbiana, a pesar de las precauciones, y el desarrollo de sustancias pirogénicas en el agua impide el almacenaje por períodos prolongados.

Los tanques de almacenamiento deberán presentar las siguientes características.

- Construcción o acabado sanitario.
- Uniones redondeadas.
- Superficie lisa no adsorbente.
- Escasas soldaduras.
- Cerrados y provistos de válvulas para inspección.
- La base deberá tener cierta inclinación evitando el contacto de válvulas con el piso.
- Válvulas de seguridad.

El tanque deberá incluir un filtro de venteo para esterilizar el aire y asegurar que las bacterias no entren al tanque, de manera que contamine el agua almacenada.

Si hay mangueras plásticas, éstas deberán estar hechas de materiales que no depositen trazas de contaminación química en el agua (el aluminio, vidrio y plástico deben usarse con precaución). El polipropileno y acero inoxidable 304 y 316 son materiales aceptables para manejar agua de alta pureza.

La distribución del Agua para Inyección del tanque de almacenamiento hasta el punto de uso debe de ser directo del tanque o, en el caso de plantas grandes, a través de un sistema de tuberías. Cuando se utiliza el sistema de tuberías, se deberán tomar precauciones para prevenir la contaminación: las tuberías deberán estar construidas de acero inoxidable 316 acabado sanitario o electropulido, con uniones tipo clamp bien empacadas, preferentemente deberá ser un sistema cerrado con circulación continua para evitar el estancamiento, con mantenimiento de la temperatura elevada, completamente aislado de otros sistemas de tuberías, sin codos o cavidades en donde el agua pueda estancarse por períodos prolongados, y medios a través de los cuales se pueda limpiar el sistema a intervalos frecuentes (sanitización con vapor o álcalis calientes)[23]

Generalmente, las bacterias se multiplican con menor rapidez en este punto del sistema porque los nutrientes que propician el crecimiento se presentan en niveles mucho más bajos que los encontrados en otros de los componentes de tratamiento. Sin embargo un mal diseño o manejo del sistema pueden ser fuente de cantidades sustanciales de contaminación bacteriana. [13]

Los tanques de almacenamiento y línea de la red de distribución deberán ser desinfectados periódicamente y deberán retrolavarse y enjuagarse con agua purificada.

Las bacterias que se encuentran más frecuentemente en los abastecimientos de agua son: *Pseudomonas*, *Xantomonas*, *Flavobacterium*, *Achrobacter* y *Aerobacter*. [9]

Los sistemas críticos en el diseño de un sistema de distribución son:

a. Diámetro de la Tubería.

La regla que es generalmente aceptada en la industria es que el tamaño de la tubería seleccionada para un determinado flujo debe tener una velocidad de por lo menos 5 pies/segundo. La velocidad minimiza el contacto con las paredes de la tubería reduciéndose así la posibilidad de que las bacterias se depositen en la tubería, y se multipliquen en este punto.[13]

Una medida de control es la medida potenciométrica del destilado adaptado junto con un sistema que automáticamente prevenga el paso del agua fuera de estándares dentro del sistema de distribución.[15]

b. Filtros de Venteo.

Los tanques de almacenamiento requieren de venteo para prevenir que se colapsen cuando el agua es retirada. Los sistemas de venteo generalmente utilizan filtros hidrofóbicos de 0.45 micrones para controlar la calidad microbiana del aire que entra al tanque. El filtro deberá estar equipado con una chaqueta caliente. Esto con dos propósitos: prevenir que el condensado entre en el filtro y lo bloquee, y prevenir el crecimiento microbiano en el filtro.[15]

c. Juntas.

Un asunto de importancia asociado con la manipulación del agua de alta pureza es la corrosión. Una fuente potencial de corrosión es la mala unión. Un acabado terso es importante para reducir puntos

donde la corrosión puede comenzar. Y más aún, una unión áspera puede proveer un sitio en donde las bacterias puedan hospedarse y proliferar.

Una vez construido el tubo (cortado y unido a todo lo largo), éste se encuentra listo para el acabado final de la superficie.

Para el acabado final se somete a un proceso de pulimento con múltiples abrasivos, empezando con un abrasivo muy fino, el cual eliminará picaduras, porosidades o irregularidades, asegurando un acabado uniforme listo para el electropulido.

El proceso de electropulido remueve el metal de la superficie por disolución anódica con la adición de corriente. Este proceso suaviza las grandes irregularidades de la superficie así como también puede irregularidades microscópicas. En adición a su acción suavizante, la superficie se pasiva. Esta pasivación, o formación de películas de óxido ayuda a resistir la corrosión del metal. El acabado final del interior después del pulimento mecánico/eléctrico asegura una superficie libre de irregularidades, picaduras y porosidades en la línea de unión.

La filosofía de unión ha cambiado significativamente en los últimos cinco años conforme la tecnología de unión se ha mejorado para cumplir con los requerimientos de la industria farmacéutica. La unión con gas de tungsteno inerte a mano ha perdido mucha popularidad como una técnica aceptable de unión de sistemas sanitarios de tubería. Las máquinas automáticas de unión utilizan un amperaje ajustable y el tiempo de residencia con gas inerte de alta calidad de purga es ahora utilizado cuando se requiere de uniones exclusivas. La meta es producir una superficie de unión virtualmente libre de espacios libres, tan tersa y delgada como sea posible, y libre de áreas sobrecalentadas o con manchas. Una superficie de unión que exhiba estas cualidades puede prevenir la acumulación de

material orgánico y minimizará el alojamiento de partículas en la superficie de unión.

El proceso de unión automática es sensitivo. Personal propiamente entrenado con gran conocimiento de las variables del proceso es requerido. Para asegurar una consistente y alta calidad se deberán controlar las siguientes variables durante el proceso de unión automática:

c.1. Tiempo de purga.

Deberá usarse un gas de purga de alta calidad como lo es el argón libre de oxígeno. El tiempo de purga debe ser el suficiente para eliminar todo el oxígeno en contacto con la superficie interna de unión.

c.2. Nivel y Tiempo de Amperaje.

Con las máquinas de unión automáticas el pulso de unión más alto de amperaje es ajustable así como la duración del tiempo de pulso sostenido. Estos valores en combinación tienen un impacto sustancial en la calidad de unión.

c.3. Cubierta del Electrodo de Tungsteno.

La cubierta del electrodo debe mantenerse limpia para asegurar una buena unión. La distancia a la cual debe estar la cubierta al trabajar, debe de ser cercana a las tolerancias. Esta condición debe estar monitoreada frecuentemente para garantizar una operación propia de la cabeza de unión.

La unión ideal es aquella que deja la superficie unida y áreas adyacentes resistentes a la picadura y a la corrosión. La picadura será minimizada por el establecimiento de una superficie de unión tersa, consistente y con una película de superficie pasivada. La corrosión intergranular es un fenómeno que prevalece en las uniones de acero inoxidable. Las temperaturas requeridas para la unión causan carbón que en combinación molecular con el cromo forman carburo de cromo precipitado, dejando el área y sus cercanías menos resistentes a la corrosión.

Para que una junta se encuentre completa y sea aprobada, la superficie de unión y área cercana debe de ser pasivada. La termopasivación indica que la condición de una superficie de acero inoxidable es químicamente inactiva. La pasivación se completa en un sistema de tubería acabado sanitario por dos métodos: exponiendo la superficie de acero inoxidable a un tratamiento de oxidación química o por electropulimiento "in situ".

La oxidación química es el método más común de pasivación. Los procedimientos utilizados varían grandemente, sin embargo todos incluyen la exposición de la superficie de acero inoxidable a una solución caliente de agua y ácido nítrico durante un periodo específico. El ácido fosfórico y ácido cítrico también son utilizados y más fácilmente manejables que el ácido nítrico. La tubería unida puede ser sumergida en soluciones pasivantes o la solución puede ser recirculada a través de todo el sistema de tuberías, durante un tiempo apropiado para que la exposición sea completa.

El electropulido de las superficies de unión puede ser hecha en el lugar después de que la unión se ha completado. Con el electropulido como se dijo anteriormente se forma una capa de óxido en la superficie de unión. Por lo general se piensa que el electropulido es una técnica superior a la pasivación química. [24]

Durante la instalación de sistemas de distribución de agua, todas las uniones deberán ser inspeccionadas. Esto puede ser complementado con diversos métodos tales como la boroscopia, inspección con rayos X, o bien secciones con uniones deberán ser cortadas para inspección visual-microscópica. [15]

d. Piernas Muertas.

El sistema de distribución deberá estar diseñado de manera que se eliminen las piernas muertas mayores a seis veces el diámetro. Esto puede ser complementado colocando válvulas a unas cuantas pulgadas de la línea principal de flujo y minimizando el número de gotas en puntos de uso. [15]

Los mejores sistemas diseñados no contienen piernas muertas, pero tales diseños no son siempre prácticos o posibles debido a las limitaciones que existen en las instalaciones y equipo donde el agua es usada. Esto no significa que el sistema no pueda producir agua cumpliendo consistentemente con los estándares de la USP. Un control satisfactorio se puede alcanzar con procedimientos concientes de mantenimiento. En tal caso, todos los puntos muertos deberán ser lavados de manera rutinaria. [13]

Otro método de mantenimiento del control bacteriológico en los tanques de almacenamiento y sistemas de distribución es el instalar un esterilizador ultravioleta en la tubería de distribución. Esto asegura que el agua distribuida se encuentra constantemente expuesta a la radiación ultravioleta y sea resanitized. [13]

e. Equipo de Monitoreo.

Equipo tal como controladores de nivel, indicadores, reguladores e indicadores de temperatura, etc., deberán ser

mantenidos y calibrados de tal modo que siempre cumplan con las especificaciones. [15]

Los problemas descritos anteriormente pueden ser eliminados. Una alternativa es el incluir en los sistemas bombas recirculantes. Las bombas proveen la recirculación de agua dentro del sistema siempre que exista un flujo bajo o no exista flujo. Esto no sólo sirve para reducir la proliferación bacteriana, sino también para mantener la pureza del sistema. El diseño también incluye esterilizadores ultravioleta y filtros trampa con medio. Los esterilizadores destruyen las bacterias en la corriente de agua purificada. Los filtros remueven partículas de la corriente de agua que pudieran esconder bacterias de la radiación ultravioleta, incrementando la eficiencia de los esterilizadores. [13]

Algunos sistemas van más allá incorporando filtros submicron después de la esterilización ultravioleta para capturar las pocas bacterias que no fueron destruidas por el esterilizador. Los sistemas que utilizan este tipo de filtros pueden producir agua con niveles excepcionalmente bajos de contaminación microbiana. Un sistema bien diseñado y operado puede producir agua con una cuenta bacteriana promedio menor a 1 CFU/ml. [13]

H. INSTRUMENTACION

1. MEDIDORES DE GASTO EN TUBERIAS.

Hay gran variedad de dispositivos con los cuales se puede medir el flujo del agua o gasto. Uno de los más empleados para este propósito es el medidor doméstico ordinario, el cual contiene un dispositivo que gira o se mueve cuando el agua pasa a través del medidor, registrando el volumen total de agua que ha pasado.

Hay gran variedad de medidores que indican automáticamente el gasto instantáneo, por lo general, están graduados en magald, cfs o lts/seg. Algunos dispositivos pueden registrar también el gasto, en papel especial, de manera que se puede obtener un registro permanente de las variaciones del gasto durante el día.

Probablemente, el tipo más común de medidor, adecuado para saber el gasto instantáneo, es el que opera según el principio de Venturi, y que se conoce, por ello, como medidor Venturi.

Los manómetros son utilizados para medir la pérdida de presión al pasar el agua a través de filtros, de esta manera el operador puede observar las condiciones del filtro en cualquier momento.

Hay otros tipos de medidores que se usan para medir el gasto, y prácticamente todos tienen algún estrechamiento en el tubo para originar una diferencia de presiones. Hay también otros métodos para transmitir la diferencia de presiones al dispositivo indicador del medidor, pero el sistema descrito con anterioridad es el que se usa con más frecuencia.

2. REGULADORES DE GASTO.

Los reguladores de gasto de una clase u otra deben emplearse en el tubo de descarga de un filtro de arena, para mantener un gasto constante independientemente de las condiciones del filtro o de la profundidad del agua en el mismo. Por lo general, todos los modelos recientes dependen del principio de Venturi, para controlar un diafragma móvil, o una válvula piloto, que a su vez mueve la válvula de la corriente de manera que controla el tamaño de la abertura en el medidor para que sólo deje pasar la cantidad de agua deseada (Figura 14).

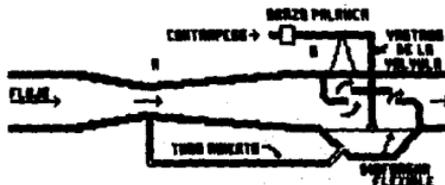


Figura 14: Regulador de Flujo.

El contrapeso se coloca en el punto deseado del brazo de la palanca que corresponda a cierto gasto a través del regulador. A un gasto dado, la presión unitaria en el punto A será menor que la presión en el punto B. La presión unitaria en el punto A se transmite por medio de un tubo delgado, abierto, a la cámara inferior limitada por el diafragma flexible. Por lo tanto, la presión total hacia abajo, en el diafragma, es mayor que la presión total hacia arriba, de lo cual resulta una tendencia para que el

vástago de la válvula se mueva hacia abajo. Esta tendencia es contrarrestada por el contrapeso colocado en el punto apropiado del brazo de la palanca. En estas condiciones, todo queda en equilibrio, al gasto deseado.

3. BOMBAS.

Existen muchos tipos de bombas, prácticamente se pueden clasificar en dos categorías generales: bombas de desplazamiento y bombas de alta velocidad.

Las bombas de desplazamiento son aquellas que emplean algún medio mecánico como los cilindros, pistones, engranes, levas, etc., para forzar volúmenes determinados de agua a través del aparato. Las bombas de alta velocidad son aquellas que imparten alta velocidad al agua, convirtiéndose la energía debida a la velocidad en la presión que se requiere para que el agua pase a través del aparato.

Las bombas de desplazamiento pueden subdividirse en dos tipos generales: de acción alternativa y de acción rotativa. El tipo de acción alternativa, equipada con cilindros o pistones, incluye a las bombas accionadas directamente con vapor, ya sea de efecto simple o de doble efecto, las de cigüeñal y volante y las de émbolo, que pueden ser de efecto simple, doble o triple. Las bombas rotativas pueden ser de levas, de engranes o de hélice.

Las bombas de alta velocidad pueden subdividirse en varios tipos generales, incluyéndose las centrifugas de una o varias etapas, las de hélice, las de flujo mixto y las de turbina.

Con cualquiera de los dos tipos, la acción consiste en aumentar la presión desde un valor determinado en la entrada a uno mayor en la descarga. Los medios específicos para llevar a cabo esta acción y los resultados posibles son, sin embargo, muy diferentes en los dos tipos. [17]

En el sistema de tratamiento de agua las bombas tienen como papel el enviar el agua a las unidades de destilación, redes de distribución o bien el mantener en circulación el agua mientras ésta no esté siendo utilizada, a fin de evitar problemas de contaminación.

4. CONDUCTIMETROS.

La pureza requerida de agua para las diferentes aplicaciones en la industria farmacéutica es usualmente expresado en términos de la cantidad de electrolitos en partes por millón como total de sólidos totales disueltos (TDS) en el efluente. Estas cantidades son tan pequeñas que es muy difícil determinarlas por análisis gravimétrico, pero, afortunadamente, la fácil medición de resistencia específica o conductancia específica (conductividad) del agua puede ser usada como un equivalente del total de sólidos totales disueltos, ya que la conductividad de la solución se encuentra en proporción directa al contenido de sólidos. La resistencia es recíproca a la conductividad (ohm). La resistencia específica es expresada en ohms-centímetro y conductancia específica mhos-cm. La conductividad puede ser medida con el tan usado galvanómetro con un puente de Wheatstone, en estos casos la temperatura deberá tomarse en cuenta. Usualmente la conductividad a 77°F (25°C) es estándar; para la medida a otras temperaturas se deberán de aplicar factores de corrección.

Estos deberán estar colocados a la salida de ablandadores deionizadores. La regeneración de las columnas será requerida cuando las lecturas de conductividad se incrementen significativamente, o bien cuando la cuenta microbiana se aproxime a los límites de acción. El incremento en la conductividad será un signo de que las columnas se encuentran agotadas y que se está produciendo el paso de iones (principalmente Ca y Mg) en el agua que ha atravesado la columna.

Por medio de los conductímetros nos es posible monitorear el paso de silica a través de los intercambiadores, un incremento de la conductividad puede ser causada por el agotamiento del intercambiador.

Los conductímetros también se deberán colocar después de las unidades de destilación u ósmosis inversa para saber si estos están funcionando dentro de las condiciones establecidas.

Existen conductímetros de diferentes rangos, el rango elegido dependerá de la exactitud que se requiera.

5. POTENCIOMETROS.

Estos sirven para medir la concentración de los iones hidrógeno o valor de pH en el agua. Estos deberán estar situados a la entrada del agua a la planta farmacéutica (agua potable), a la salida de sistemas de intercambio iónico, equipos de destilación u ósmosis inversa, tanques de almacenamiento y en puntos estratégicos de la red de distribución.

La medida del pH nos dará una idea del funcionamiento de los equipos, así como también para evitar problemas de corrosión en la red de distribución y tanques de almacenamiento.

6. TERMÓMETROS.

Estos son muy importantes para tener control sobre el desarrollo o crecimiento microbiano sobre todo en el agua que no es utilizada de inmediato y requiere de ser almacenada. Los termómetros deberán colocarse en los puntos de uso para medir que la temperatura de salida del agua sea la adecuada para no permitir el desarrollo microbiano (70°C).

7. ANALIZADORES DE SILICE.

La eliminación de sílice es una de las principales razones del uso de un intercambiador iónico (aniónico). La sílice es eliminada del agua hasta que el intercambiador se agota. La sílice entonces se acumula en el material y causa tanto la reducción de la capacidad del intercambiador como de la calidad del efluente. Por lo tanto, estos analizadores nos indicarán cuando el intercambiador se encuentra agotado y necesita ser regenerado.

Los analizadores automáticos de sílice que directamente monitorean el efluente se encuentran disponibles pero son muy costosos.

8. INDICADORES DE NIVEL.

Los indicadores de nivel son simplemente tubos de vidrio graduados colocados en el exterior al lado de los tanques de almacenamiento, conectados al interior del tanque. El agua en el tubo sube por la presión hidrostática ejercida por el agua en el interior del tanque, desplazando el agua en el tubo indicando el nivel existente de agua en el tanque.

I. SISTEMAS DE SANITIZACION

Aún con el sistema mejor diseñado, no es posible eliminar por completo las bacterias. Por lo tanto, una sanitización periódica del sistema deberá llevarse a cabo para mantener el control del crecimiento bacteriano. La sanitización puede ser física o química.

1. SANITIZACION FISICA.

La sanitización física utiliza ya sea vapor o agua caliente para destruir las bacterias en los tanques de almacenamiento o sistema de distribución.

En este tipo de sistemas, tanto la tubería de los tanques como las válvulas deberán resistir las altas temperaturas de operación.

Los equipos y contenedores usados en el procesamiento de productos estériles deben de encontrarse escrupulosamente limpios. Contenedores y equipos nuevos que no han sido utilizados se encuentran contaminados principalmente con polvo, fibras, películas químicas que son relativamente fáciles de remover, muy frecuentemente sólo por lavado. Restos más peligrosos y difíciles de quitar pueden estar presentes como residuos de un uso previo. Estos restos usualmente son eliminados por medio de un tratamiento con detergentes calientes.

En general, equipo usado previamente deberá ser limpiado a mano inmediatamente después de su uso, empleando un detergente efectivo que no deje residuos. Cuando sea posible, el equipo deberá ser desarmado para que cada parte se limpie a conciencia, dando particular atención a las juntas y otras estructuras que almacenen suciedad. Vapor efectivo puede algunas veces ser utilizado

eficientemente para residuos perdidos, particularmente en áreas que no son accesibles. Después de ser sanitizado, el equipo deberá lavarse varias veces con Agua para Inyección. [23]

Para equipo de metal o de vidrio suficientemente pequeño para ser transportado a mano, el lavado a máquina es posible. El material es automáticamente transportado en posición invertida a través de una serie de rigurosos métodos, como tratamientos a altas presiones, detergentes calientes, agua caliente, y enjuague final con agua destilada. Todas las partes de la maquinaria que entran en contacto en el tratamiento deben de ser no corrosivas para que los contaminantes metálicos de la máquina no se depositen en el material de vidrio. [23]

Cuando se requiere sanitizar, el intercambiador de calor se activa para brindar al sistema la temperatura requerida. Como complemento del ciclo de sanitización, el sistema permite ser enfriado por radiación natural, o agua fría circulada a través del intercambiador de calor si se requiere de un enfriamiento más rápido. Algunos sistemas utilizan el intercambiador de calor para mantener temperaturas sanitizantes a todo momento y utilizan intercambiadores de enfriamiento en los puntos de uso en donde el agua a temperatura elevada no puede ser utilizada.

En aquellos sistemas en donde el agua caliente se utiliza como medio sanitizante, deberán utilizarse materiales adecuados en el tanque de almacenamiento y en las tuberías tales como plásticos estables a temperaturas elevadas. Para sistemas que utilizan vapor, sin embargo, sólo podrá ser empleado acero inoxidable.

2. SANITIZACION QUIMICA.

Los compuestos químicos más usados para sanitizar los sistemas de Agua Purificada son el hipoclorito de sodio (NaOCl) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

El hipoclorito de sodio provee de cloro para efectuar la sanitización, es el menos costoso de los dos métodos, y sanitiza efectivamente a más bajas concentraciones (200-500 ppm) que el peróxido de hidrógeno. El cloro activo mata bacterias por difusión a través de la membrana celular y oxida las enzimas bacterianas. El problema con la sanitización con el hipoclorito es que no es tan fácilmente eliminado del sistema, el hipoclorito residual puede causar niveles elevados de cloro en el Agua Purificada que exceden los límites especificados.[17]

El peróxido de hidrógeno sanitiza por dar moléculas de oxígeno libre que oxidan los contaminantes biológicos. La concentración comunmente usada para una sanitización efectiva es de 10%, concentraciones de más del 30% han sido utilizadas. El peróxido de hidrógeno es menos peligroso que el hipoclorito de sodio debido a que no introduce niveles importantes de contaminación química en el sistema durante la sanitización, el peróxido es eliminado fácilmente del sistema.

Otro método químico que ha tomado popularidad es la utilización de ozono para desinfectar y sanitizar. El ozono así como el peróxido, mata microorganismos a través de un proceso directo de oxidación. La muerte se produce por el lisamiento de bacterias, ruptura de la membrana celular y dispersión del citoplasma. Con una concentración suficiente de ozono, y tiempo de contacto, las moléculas orgánicas contenidas en las bacterias son oxidadas hasta dióxido de carbono y agua.

El ozono es muchas veces más poderoso que el peróxido, el tiempo de reacción es mucho más rápido y es efectivo a concentraciones mucho más bajas aún que el peróxido de hidrógeno y el hipoclorito de sodio. Otra ventaja del ozono es que al ser inestable se descompone dando oxígeno con tiempo de vida media de aproximadamente 20 minutos, no dejando residuos indeseables. La descomposición de ozono puede ser acelerada por la exposición del

ozono a 245 nm de radiación ultravioleta, provocando la fotólisis de ozono a oxígeno.

El método de sanitización con ozono es muy atractivo ya que alcanza un excelente control de la contaminación microbiológica, sin embargo el costo de implementación es importante por el costo del generador de ozono, equipo de monitoreo y accesorios necesarios. También deberá tenerse cuidado en la selección de los tanques de almacenamiento, tomas de distribución y material de la tubería para asegurar que éstos son compatibles con el ozono que nace del agua debido a su poderosa capacidad oxidativa. Finalmente, debido a que el ozono es dañino para la salud, el manejo del sistema deberá ser meticuloso para asegurar la seguridad del personal. [13]

J. SERVICIOS AUXILIARES

Sin duda parte importante de un Sistema Generador de Agua Calidad Inyectable son los servicios auxiliares, sin éstos el sistema no podría funcionar, pero al igual que todo el sistema deben de encontrarse debidamente documentados y validados de manera que no vayan en detrimento de la calidad del agua que se esté generando. Los servicios auxiliares con que cuenta el Sistema de Generación de Agua Calidad Inyectable son:

- Vapor
- Sistema de filtración de gases
- Sistemas de drenado
- Aditivos de la caldera
- Enfriamiento
- Sistemas eléctricos

K. DOCUMENTACION Y PROGRAMA DE MONITOREO

1. EQUIPO.

El lazo de unión entre el procedimiento de validación y la operación diaria es el procedimiento de operación estándar y la rutina de monitoreo del sistema. Instrucciones escritas deben describir cada procedimiento de monitoreo.

El mantenimiento de la historia del equipo debe de encontrarse disponible. Incluyendo una descripción tanto de las pruebas y calibración del equipo como potenciómetros, termómetros de precisión certificados, manómetros, medidores de presión, etc.

2. COMPONENTES DEL SISTEMA.

Cada uno de los componentes de circulación del sistema de bombas, tubería de acero inoxidable, tanques de almacenamiento, intercambiadores de calor, destiladores, componentes de pretratamiento, filtros y caracasas de filtros, etc, deben de estar documentados. Por ejemplo, los tanques de almacenamiento deben de estar numerados o codificados y deberán tener registrada la siguiente información:

- Descripción.
- Fabricante.
- Número de modelo.
- Número de serie.
- Fecha de adquisición.
- Fecha de instalación.
- Edificio donde fue instalado.
- Cuarto en donde se instaló.

- Lista de partes de reemplazo autorizadas.

Se deberá desarrollar una sección por separado donde se encuentre identificado el control de instrumentación. El fabricante deberá incluir información para el control de cada instrumento, modelo, número de serie, y un código de identificación. Ejemplos de instrumentos que deberán de estar identificados en esta sección son:

- Termómetros
- Termopares.
- Cronómetros.
- Reguladores de presión de nitrógeno.

3. MUESTREO DEL AGUA PARA INYECCION Y REGISTRO DE PRUEBAS.

La última tarea en el programa de documentación de validación deberá ser la localización e identificación de puntos de muestreo. Las muestras deben ser identificadas por el sitio donde fueron tomadas, hora y día. La frecuencia del muestreo y metodología deberá encontrarse descrita en el procedimiento de operación. Finalmente, todos los resultados de las pruebas deberán de ser registrados, fechados y firmados por la persona autorizada. Ejemplos de las pruebas que deben llevarse a cabo son:

- Apariencia.
- pH.
- Olor.
- Resistencia específica.
- Pirógenos/Endotoxinas.
- Cuenta de organismos viables.
- Material particular no viable.
- Cloruros.
- Sulfatos.
- Metales pesados.

- Amoniaco.
- Calcio.
- Dióxido de carbono.
- Sustancias oxidables.

El resultado de la recopilación de datos de diferentes corridas de prueba puede servir como un perfil para las condiciones normales de operación del sistema completo de agua para inyección. Las desviaciones de este perfil podrán ser fácilmente detectadas durante la rutina de operación y las acciones correctivas que se tomen asegurarán la producción continua de Agua para Inyección.

La reevaluación del sistema es generalmente innecesaria mientras exista un estado de control. Uno deberá determinar cuando un cambio en el sistema puede afectar el estado de control -como lo son cambios en el equipo, utilería, y/o instalaciones. Deberá llevarse a cabo un programa preventivo de mantenimiento para mantener el estado de control. Sin embargo se han hecho consideraciones que permiten establecer periodos hasta de un año para iniciar nuevamente todo un sistema de monitoreo y reevaluación.

CAPITULO 4

EVALUACION DEL SISTEMA

Conociendo los pasos necesarios para la validación de un proceso y el diseño de equipo e instalaciones de un Sistema de Generación de Agua Calidad Inyectable se propone a continuación el siguiente programa de validación para este sistema:

A. PROGRAMA DE VALIDACION

El programa de validación se puede dividir en dos fases: una fase de prevalidación que involucra definiciones y calificación y la fase de validación, que incluye el mantenimiento de la validación. El período de validación como se ilustra en la figura 15 muestra como varias secciones del programa de validación pueden estar interrelacionadas en el caso de un nuevo sistema diseñado.

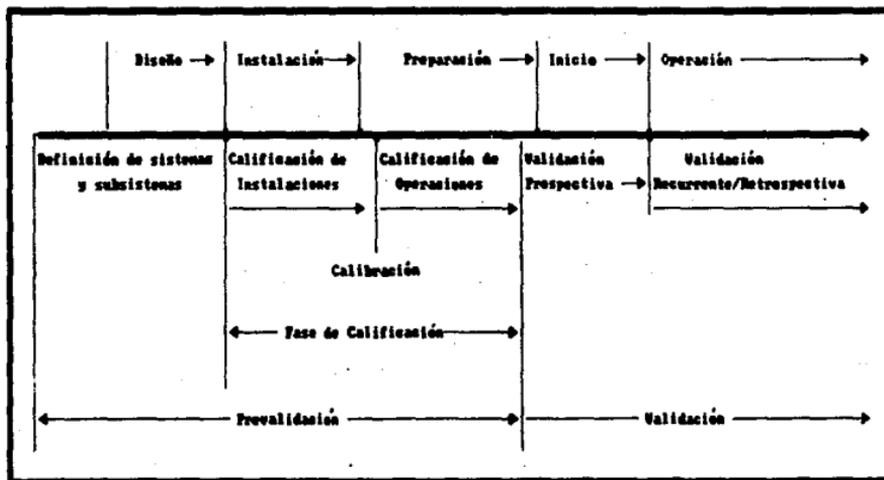


Figura 15. Período de Validación.

Los conceptos de un programa de validación para un sistema de tratamiento de agua establecido antes de la validación de éste pueden diferir de aquellos de un nuevo sistema diseñado de dos maneras: en primer lugar muchos de los esfuerzos para la evaluación de instalaciones y operaciones pueden volverse repetitivos, y en segundo lugar, en el creciente énfasis que deberá ser puesto en la información retrospectiva de validaciones utilizando datos existentes. Sin embargo los principios generales se aplican para el programa de validación de ambos sistemas. [16]

1. DEFINICION DEL SISTEMA.

Uno de los pasos más importantes en la validación de cualquier programa es la clara definición del sistema. Idealmente esto ocurre durante la etapa de diseño. Especificando cuidadosa y exactamente lo que el sistema de tratamiento implica, o para lo que fue destinado, facilitará esfuerzos futuros en el programa de validación. El uso de gráficas como cartas, diagramas de flujo y bosquejos de procedimientos de operación estándar son de mucha utilidad en la definición del sistema (Anexo 1: Plano General de Instalaciones).

2. FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA.

Es importante reconocer al sistema total, y no cada subsistema individualmente, destinado a producir agua de la calidad microbiológica y química deseada. Como primer paso para definir el funcionamiento del sistema, es útil el identificar por lo menos lo siguiente:

- a. Parámetros de calidad del agua que entra al sistema.
- b. Parámetros de calidad del agua a producir.

- c. Velocidad de flujo pico y promedio de corrientes de entrada y salida.
- d. Periodos en que no es utilizado.

Cartas de flujo y diagramas de proceso e instrumentación son útiles, conjuntamente con las especificaciones de compra y boletines técnicos, para definir el sistema físicamente, el cual puede involucrar alguno o todos los siguientes aspectos:

- Aereadores.
- Sedimentadores.
- Filtros de Arena.
- Lechos de Carbón
- Ablandadores.
- Unidades de ósmosis inversa.
- Unidades de luz ultravioleta.
- Columnas de intercambio catiónico
- Columnas de intercambio aniónico.
- Intercambiadores iónicos de lecho mixto.
- Unidades de destilación.
- Ozonizadores.

Los sistemas de toma y distribución deberán también estar incluidos en la definición de la configuración física, así como también todos los puntos de muestreo. En el caso de que el agua sea almacenada antes de su uso, se deberá validar el sistema de toma y distribución para establecer que existe control sobre la calidad microbiológica del agua, entre el tiempo inicial de procesamiento y el tiempo de uso.

Deben de estar exactamente definidas las funciones de cada subsistema y las condiciones en las cuales deben funcionar. Estas condiciones deberán incluir velocidades de flujo promedio y pico y duración de cada una, duración de los periodos de estancamiento, rangos de temperatura y presión, y concentración de impurezas en corrientes de entrada y salida.

Como parte del proyecto de prevalidación, es importante especificar como el sistema - incluyendo cada subsistema - deberá de ser operado. Como por ejemplo, como se deberá dar mantenimiento a

los lechos de carbón, como y cuando las columnas deberán de ser regeneradas o reemplazadas, etc. Todo esto influenciará la manera en que el sistema deberá ser operado y validado.

3. PLANES DE CONTROL QUÍMICO Y MICROBIOLÓGICO.

Toda la instrumentación y controles automáticos usados para monitorear conductividad, pH, temperatura, velocidad de flujo, y otros parámetros deberán de encontrarse identificados y escritos. Deberán prepararse documentos que describan planes y métodos de muestreo, así como documentos que describan los métodos de pruebas analíticas.

Con respecto a la calidad microbiológica, el sistema de tratamiento de agua debe mantenerse en estado de control por los esfuerzos combinados del diseño del equipo y operación, niveles de acción y alerta apropiadamente seleccionados y acciones correspondientes bien planeadas. Los niveles de alerta son frecuentemente el derivado de algunos de los análisis microbianos desarrollados observando el desempeño normal del sistema de tratamiento de agua, estos niveles de alerta son generalmente independientes del uso final que se le dará al agua.

Cuando los niveles de alerta son excedidos, se deberá de avisar al supervisor y examinar el sistema por errores de operación. Si se exceden estos niveles se puede provocar el incremento temporal de muestreo y actividades de prueba.

Las respuestas a un excedente en el primer nivel de acción involucran los siguientes tres pasos:

a. Primero, conducir una investigación diseñada a determinar como es que los niveles de acción están siendo excedidos, esto incluirá más adelante muestreo y pruebas y la posibilidad de

identificar o caracterizar el microorganismo involucrado.

b. Identificar e implementar las acciones correctivas necesarias para restaurar la operación normal del sistema.

c. Confirmar la efectividad de las acciones correctivas tomadas.

El segundo nivel de acción obviamente refleja condiciones más severas que el primero, su selección deberá ser determinada por el producto más sensible ha ser manufacturado por un proceso usando el agua tratada. Acciones a una situación confirmada en donde el segundo nivel de acción es excedido, en suma a las tres mencionadas anteriormente, deberán incluir la combinación de las siguientes acciones:

- Descontinuar el uso de agua para manufactura.
- Identificar y poner en cuarentena los materiales afectados.
- Desarrollar pruebas adicionales microbiológicas en materiales afectados.
- Rechazar el material afectado.

4. CALIFICACION

La fase de calificación cubre actividades de prevalidación e incluye tres categorías: calificación de instalaciones, calibraciones y calificación de operaciones. [25]

a. Calificación de Instalaciones.

Se define como la "verificación documentada de que todos los aspectos clave de la instalación se apegan a códigos apropiados e intenciones de diseños aprobados y a aquellas recomendaciones hechas por los fabricantes consideradas como apropiadas"[25]

Quando la construcción del sistema de Agua para Inyección se ha completado, una inspección física asegurará la concordancia del sistema con los dibujos de ingeniería. Deberá estar disponible en el sistema una lista de chequeo de equipo conteniendo información crítica de operación para cada artículo (bombas, válvulas, intercambiadores de calor, etc). Esta lista también debe de incluir los nombres y modelo de cada artículo y las características de operación (presión, rangos de temperatura, etc). Debe describir el propósito y operación adecuada de cada artículo en la lista.

La calificación de instalaciones también deberá incluir documentación de los resultados de inspecciones y pruebas llevadas a cabo para confirmar la rotación adecuada de bombas, materiales de construcción, dimensiones, y similares. [25]

Durante esta etapa, deberán elaborarse y aprobarse procedimientos escritos para la sanitización, limpieza y mantenimiento del Sistema Generador de Agua para Inyección.

b. Calibración.

La calibración de instrumentos y controles mecánicos es un requerimiento específico de prevalidación. La importancia de los planes de calibración de instrumentos diseñados a medir, indicar, y/o controlar pH, temperatura, presión, conductividad resulta por tanto obvia. Es importante enfatizar, sin embargo, que los procedimientos de calibración y equipo requerido para la validación son frecuentemente más elaborados y sensitivos que aquellos requeridos para el control subsecuente del sistema. Es también importante de reconocer que procedimientos de operación estándar y fechas de calibración adecuadas son componentes intrínsecos del sistema ha ser validado y son necesarios para mantener el sistema en estado de control. [25]

c. Calificación de Operaciones.

"Es la verificación documentada de que un sistema y subsistema se desarrolla como está indicado a través de todos los rangos anticipados de operación".

La calificación de operaciones establece que todo trabaja como se ha establecido.

Una vez que las unidades de equipo de manera individual han sido calificadas operacionalmente y los resultados son documentados, el sistema se encuentra preparado para arrancar.

5. PROTOCOLO DE VALIDACION.

El plan de validación, como se ha mencionado, debe de empezarse durante la etapa de diseño. Es útil un protocolo formal para ese programa de validación, el cual deberá ser tan simple como sea posible. Este deberá incluir las definiciones de lo que va a ser validado, resúmenes de objetivos y metas, y planes experimentales llamados protocolos de validación.

a. Fase Prospectiva.

Esta fase comienza durante la última parte de la Evaluación de Operaciones, en donde los experimentos prospectivos son conducidos para calificar (o validar) ciertas funciones de subsistemas; sólo la semántica separa los esfuerzos de calificación y validación en este punto. El principal objetivo de la fase prospectiva es aprender lo suficiente del sistema, de manera que con la implementación de suficientes controles, su puesta en marcha sea usada con seguridad en la manufactura conforme el programa de validación continúe.

En este punto se deberán desarrollar perfiles microbiológicos preliminares del sistema. Esto significa que la fase prospectiva requerirá de por lo menos una o dos semanas, dependiendo de las circunstancias.

El sistema deberá ser operado durante la fase de validación prospectiva de la manera que se describe en el protocolo para simular condiciones normales. Los muestreos y pruebas durante esta fase deberán ser agresivos y diseñados de manera que provean una base de operación para la siguiente fase.

Para desarrollar los perfiles microbiológicos preliminares, se deben tomar muestras periódicas: después de los filtros de carbón, después del ablandador, después de la unidad deionizadora, y en cada punto de uso en el sistema de toma y distribución. Los resultados pueden ser graficados en papel similog de modo que las tendencias puedan observarse. Los resultados deberán ser revisados por microbiólogos para determinar que no existan grandes errores o si el sistema parece estar dentro de un razonable estado de control.

Cualquier cambio con consecuencias al subsistema, procedimientos de operación estándar, o controles deberá ser claramente anotado como suplemento para los respectivos documentos creados durante la fase de definición del sistema.

b. Fase Concurrente/Retrospectiva.

La fase de validación concurrente/retrospectiva requerirá de seis a doce meses o aún más, y no deberá precipitarse. La validación concurrente prueba lo que supuestamente el sistema debe realizar mientras lo hace. La validación retrospectiva demostrará que el sistema realiza lo debe realizar basado en la evidencia histórica. [16] [25]

Una vez que los perfiles normales microbiológicos se han establecido, un plan de control puede ser implementado para monitorear el desempeño del sistema de tratamiento de agua. Cuando los datos muestran que el sistema está bajo un razonable estado de control, el programa entra en la fase de validación concurrente/retrospectiva.

El agua producida por el sistema de tratamiento debe demostrar cumplir con todos los requerimientos, y es usada o almacenada concurrentemente con su producción. En esta fase, los planes iniciales de muestreo son diseñados de manera agresiva para ganar datos más detallados y frecuentes de los que serán necesarios más tarde, en orden de proveer seguridad de que el nuevo sistema se encuentra bajo control. [18]

Uno de los primeros controles a establecer es la aceptabilidad microbiológica.

El propósito de la segunda fase de validación es construir la base de datos de validación de manera que esencialmente abarque todas las condiciones para ser confrontadas con operaciones futuras. Existen muchas razones para permitir que esta fase de validación tome tanto tiempo, mucho de lo cual se relaciona a los patrones microbiológicos que fueron anteriormente establecidos. Los lechos de resinas, por ejemplo, gradualmente se deterioran con el tiempo y con las múltiples regeneraciones. Los filtros de carbón usualmente se llenan de impurezas con el tiempo, causando incrementos de presión diferencial, bajas velocidades de flujo, y la posibilidad del incremento repentino de contaminación microbiana.

Muchas de estas razones de la naturaleza prolongada de esta fase de validación son obvias. Algunas otras razones son menos obvias y probablemente generalmente menos entendidas hasta el momento, éstas involucrarán, el posible desarrollo de biopelículas. Recientes observaciones tanto en depósitos industriales y naturales

indican la formación de una biopelícula en las superficies de conducción del agua, aún en la presencia de extremadamente bajos niveles de nutrientes en solución. Estas películas son las responsables de muchos problemas de contaminación microbiana encontrados en los sistemas para el tratamiento de agua, tales como:

- Aparente resistencia a ciertos biocidas "in situ" pero no en el laboratorio.
- Cuentas microbianas altas pasajeras o esporádicas en el agua durante operación ininterrumpida.
- Surgimiento de cuentas microbianas inusualmente altas al empezar a usar de nuevo sistemas o subsistemas estáticos.
- Oclusión y crecimiento microbiano en filtros mucho más rápido de lo que puede ser atribuible a la acumulación de partículas.
- Altas cuentas microbianas asociadas con componentes de gran área superficial, tales como lechos de carbón o resinas. [25]

A través de la fase de validación concurrente/retrospectiva los planes de muestreo y pruebas (control) se reducen gradualmente hasta que estos alcanzan el nivel mínimo considerado como necesario para asegurar que el sistema permanece en estado de control.

Los datos acumulados durante esta fase pueden servir para fortalecer la evidencia de que los rangos seleccionados son apropiados, o, para convencer que estos requieren ajustes. Cuando rangos específicos de velocidades de flujo, temperaturas, presiones, ciclos de regeneración y otros parámetros de operación son excedidos, la inspección para cualquier consecuencia adversa puede ser valiosa para la validación. [16]

6. PROTECCION PARA EL ESTADO DE CONTROL.

Teóricamente, si no ocurren cambios en el sistema validado, éste permanece completamente en estado de control y la revalidación no es necesaria. Hablando prácticamente, sin embargo algunos cambios pueden ocurrir y ser reorganizados, incluyendo modificaciones de equipo, revisiones de procedimientos de operación estándar, o modificación en los métodos de control.

Suena práctico el establecer mecanismos para detectar estos cambios cuando ocurren o van a ocurrir y para tener estos cambios revisados por expertos y declarados como significativos o insignificantes para el sistema validado. Estos cambios en el control pueden estar frecuentemente sincronizados con el sistema establecido y aprobado cubriendo ordenes de trabajo, pedidos o compras, procedimientos de operación estándar, métodos de prueba, y parecidos porque los mismos expertos y autoridades se encuentran usualmente involucrados.

Quando se identifica un cambio que tiene efecto potencial en la validación, las medidas de revalidación o reevaluación deben ser identificadas e implementadas inmediatamente. Frecuentemente, esto significará tratar con una unidad de equipo individual o con un subsistema como el filtro de carbón o deionizador en vez de con todo el sistema. Una vez tomada la acción, el sistema regresará a un estado validado.

Un sistema bien validado deberá acompañarse con monitoreos periódicos y tales controles deberán ser efectivos de modo que cualquier efecto determinante de cambio pueda ser detectado antes de que éste pueda convertirse en un problema serio. La revalidación no necesariamente es un evento anual; en cambio este deberá estar dirigido por cambios.

7. EVALUACION Y COMPENDIO DE LOS RESULTADOS DE LA VALIDACION.

Al finalizar la fase de validación prospectiva y en un intervalo de dos o tres meses durante el balance del programa de validación, es importante revisar todos los datos y resumir los resultados hasta la fecha. Frecuentemente, esto conlleva al reconocimiento de ajustes que deberán realizarse para el control del sistema, involucrando menos muestreos y pruebas para alcanzar el mismo aseguramiento de control. [25]

B. GUIA DE VALIDACION.

Por ultimo para concluir este trabajo se propone a continuación la siguiente guía de validación para una Sistema de Generación de Agua Calidad Inyectable:

1. VALIDACION DEL SISTEMA DE GENERACION DE AGUA INYECTABLE.

a. Objetivo.

- a.1. Demostrar que el sistema producirá efectiva y consistentemente agua de la calidad especificada (química y microbiológica) cuando es operado de acuerdo al procedimiento estándar de operación escrito y vigente.
- a.2. Demostrar que tanto su generación así como su manejo es confiable, efectivo y reproducible y no representa una fuente de contaminación, química o microbiológica para el agua generada.

b. Alcance

Para todo el sistema de generación de agua inyectable incluyendo sistemas de toma y distribución (Para el presente trabajo en el diagrama de instalación general Anexo 1 este alcance inicia a partir del agua conducida a través de los filtros de arena y de carbón).

c. Frecuencia

Revalidar después de una reparación que afecte los parámetros de operación o cuando el análisis de la calidad del agua así lo indique (Si los resultados son satisfactorios se recomienda que se realice una vez al año)

d. Especificaciones del Equipo y Sistema.

d.1. Filtros de Arena.

- d.1.1. Marca
- d.1.2. Tipo
- d.1.3. Material de construcción
- d.1.4. Capacidad
- d.1.5. Tamaño de poro efectivo
- d.1.6. Presión de trabajo
- d.1.7. Sistema de sanitización
- d.1.8. Retrolavado
- d.1.9. Cambio

d.2. Filtros de Carbón.

- d.2.1. Marca
- d.2.2. Tipo
- d.2.3. Material de construcción
- d.2.4. Capacidad.
- d.2.5. Tamaño de poro efectivo
- d.2.6. Presión de trabajo
- d.2.7. Sistema de sanitización
- d.2.8. Retrolavado
- d.2.9. Cambio

d.3. Unidades Deionizadoras.

- d.3.1. Marca
- d.3.2. Tipo

- d.3.3. Material de construcción
- d.3.4. Capacidad
- d.3.5. Regeneración
- d.3.6. Sistema de sanitización
- d.3.7. Cambio

d.4. Filtros de Cartucho.

- d.4.1. Marca
- d.4.2. Tipo
- d.4.3. Material
- d.4.4. Tamaño
- d.4.5. Tamaño de poro
- d.4.6. Prueba de integridad
- d.4.7. Carcasa
 - d.4.7.1. Marca
 - d.4.7.2. Dimensiones
 - d.4.7.3. Material de construcción
 - d.4.7.4. Acabado
 - d.4.7.5. Presión máxima de trabajo

d.5. Unidades de Luz Ultravioleta.

- d.5.1. Marca
- d.5.2. Modelo
- d.5.3. No. de serie

d.6. Ductería.

- d.6.1. Marca
- d.6.2. Material de construcción
- d.6.3. Acabado
- d.6.4. Diámetro
- d.6.5. Tipo de uniones

d.7. Unidades de Destilación.

- d.7.1. Marca
- d.7.2. Modelo

d.7.3. Número de Serie

d.7.4. Dimensiones

d.7.5. Capacidad

d.7.6. Servicios requeridos

d.7.6.1. Vapor

d.7.6.2. Aire comprimido

d.7.6.3. Electricidad

d.7.6.4.. Agua de enfriamiento

d.7.7. Características del agua de alimentación.

d.7.7.1. Conductividad máxima del agua de alimentación

d.7.7.2. pH del agua de alimentación

d.7.7.3. Calidad fisicoquímica

d.7.7.4. Calidad microbiológica

d.7.8. Características del agua de enfriamiento.

d.7.8.1. Temperatura

d.7.8.2. Dureza

d.7.9. Características del condensado

d.7.10. Temperatura del destilado

d.7.11. Instrumentos de medición

d.7.11.1. Conductímetro

- Marca

- Modelo

- Rango de medición

- Especificaciones de la celda

d.7.11.2. Registrador de conductividad

- Marca

- Modelo

- Rango de medición

d.7.11.3. Válvula de seguridad

- Marca
- Modelo
- Presión máxima
- Presión de calibración

d.7.11.4. Termómetros

- Marca
- Tipo
- Localización

d.7.11.5. Alarmas

d.8. Bomba de Alimentación de Agua.

- d.8.1. Marca
- d.8.2. Modelo
- d.8.3. No. de serie
- d.8.4. Temperatura máxima del fluido
- d.8.5. Presión máxima del fluido
- d.8.6. Material de construcción
- d.8.7. RPM del motor
- d.8.8. Voltaje del motor
- d.8.9. Potencia del motor

d.9. Unidades de Osmosis Inversa (Según aplique).

d.10. Tanques de Almacenamiento.

- d.10.1. Capacidad
- d.10.2. Material de construcción
- d.10.3. Temperatura de trabajo
- d.10.4. Material de la cubierta exterior
- d.10.5. Acabado interior
- d.10.6. Prueba hidrostática
- d.10.7. Bombas de recirculación
 - d.10.7.1. Marca

- d.10.7.2. Modelo
- d.10.7.3. Material de construcción
- d.10.7.4. Potencia
- d.10.7.5. RPM del motor
- d.10.7.6. Voltaje

- d.10.8. Filtro de venteo
 - d.10.8.1. Marca
 - d.10.8.2. Tipo
 - d.10.8.3. Tamaño de cartucho
 - d.10.8.4. Tamaño de poro

- d.10.9. Carcasa
 - d.10.9.1. Marca
 - d.10.9.2. Material de construcción
 - d.10.9.3. Tamaño
 - d.10.9.4. Tipo de aislante
 - d.10.9.5. Presión máxima de trabajo

- d.10.10. Sensores de temperatura
 - d.10.10.1. Marca
 - d.10.10.2. Tipo
 - d.10.10.3. Localización

- d.10.11. Bomba de recirculación para el circuito de calentamiento.
 - d.10.11.1. Marca
 - d.10.11.2. Modelo
 - d.10.11.3. No. de serie
 - d.10.11.4. Material de construcción
 - d.10.11.5. Potencia
 - d.10.11.6. Revoluciones por minuto
 - d.10.11.7. Voltaje

d.11. Red de Distribución y Recirculación.

- d.11.1. Isométrico
- d.11.2. Fabricante
- d.11.3. Material de construcción
- d.11.4. Diámetro
- d.11.5. Capacidad (flujo promedio)
- d.11.6. Pendiente de la tubería
- d.11.7. Temperatura adecuada para distribución y almacenamiento
- d.11.8. Presión
- d.11.9. Válvulas
 - d.11.9.1. Marca
 - d.11.9.2. Tipo
 - d.11.9.3. Material de construcción
 - d.11.9.4. Capacidad de flujo
 - d.11.9.5. Temperatura máxima del fluido

- d.11.10. Filtros de venteo
 - d.11.10.1. Marca
 - d.11.10.2. Tipo
 - d.11.10.3. Material
 - d.11.10.4. Dimensiones
 - d.11.10.5. Tamaño del poro

- d.11.11. Carcasa
 - d.11.11.1. Marca
 - d.11.11.2. Dimensiones
 - d.11.11.3. Material de construcción
 - d.11.11.4. Acabado
 - d.11.11.5. Presión máxima de trabajo

- d.11.12. Puntos de muestreo
- d.11.13. Temperatura de enfriamiento
- d.11.14. Prueba de hermeticidad
- d.11.15. Tipo de uniones
- d.11.16. Piernas muertas potenciales

d.12. Servicios Auxiliares.

- d.12.1. Vapor
- d.12.2. Sistema de filtración de gases
- d.12.3. Sistema de drenado
- d.12.4. Sistemas electrónicos
- d.12.5. Aditivos de la caldera
- d.12.6. Enfriamiento

5.0 Calibración del Equipo de Medición.

- A. Termómetros
- B. Manómetros
- C. Conductímetros
- D. Controles automáticos para regeneración, paro, retrolavado, etc.
- E. Reguladores de nivel
- F. Reguladores de flujo
- G. Programadores de tiempo y registro

6.0 Calificación del Sistema

Realizar una inspección total del sistema para determinar el estado en que se encuentran los equipos, instrumentación, ductería, sistemas de almacenamiento y distribución, con el fin de tener la certeza de que las instalaciones operan adecuadamente conforme a lo estipulado.

Aspectos en los que deberá tomarse atención durante la inspección, incluyen:

- Fugas de agua
- Empaques deteriorados
- Instrumentos en mal estado o descalibrados.
- Equipo sucio o cubierto de polvo.

- Mangueras en mal estado.
- Tanques sin filtros de venteo.
- Drenajes en mal estado.
- Piernas muertas
- Uniones roscadas en ductos de acero inoxidable
- Compatibilidad entre los materiales de construcción (empaques, material de la ductería y del equipo, material de filtros, tratamientos químicos).

7.0 Calificación Operacional

7.1. Realizar varios ciclos de arranque y paro de todo el equipo y controles.

7.2. Simular condiciones de emergencia para asegurar un funcionamiento adecuado en diferentes situaciones.

7.3. Verificar los controles de falla del sistema para asegurar que la ausencia o pérdida de cualquier servicio no compromete la calidad del agua.

8.0 Procedimiento

8.1. Una vez que el sistema ha iniciado su operación y se ha obtenido la primera cantidad de agua por destilación en cada punto de uso, tomar una muestra para análisis tanto químico como microbiológico, de acuerdo al programa de muestreo para validación y del procedimiento estándar de operación de Garantía de Calidad.

8.2. Analizar las muestras tomadas, de acuerdo a los procedimientos estándar de operación para análisis del parámetro a evaluar, de Garantía de Calidad.

8.3. Para demostrar que el sistema es confiable, efectivo y reproducible, se deberán tomar tres juegos de muestras para garantizar consistencia de los resultados.

9.0 Programa de muestreo

PROGRAMA DE MUESTREO DE AGUA (VALIDACION)

Localización Punto de Muestreo	Componente	Frecuencia	Comentarios
<i>Agua Potable</i>	Cuenta Microbiana Cloro Residual (STD) químicos Químicos Totales pH	Diario Diario Diario Semanal Diario	
<i>Filtros de Arena</i>	Cuenta Microbiana Cloro Residual	Diario Semanal	
<i>Filtros de Carbón</i>	Cuenta Microbiana Cloro Residual	Diario Diario	
<i>Sistema de Intercambio Iónico</i>	Conductividad Sólidos Totales pH Cuenta Microbiana Pirógenos Sílice Coloidal y disuelto Análisis de Resinas Análisis F.Q.	Continuo Diario Diario Diario Diario Diario Inicial Diario	
<i>Equipo de Destilación u Osmosis Inversa</i>	Cuenta Microbiana Pirógenos pH Conductividad Químicos Condensado (STD) Partículas	Múltiples corridas (3) por ciclo Diario Diario Continuo Múltiples corridas (3) por ciclo Continuo Diario	A la entrada y salida

**PROGRAMA DE MUESTREO DE AGUA (VALIDACION)
CONTINUACION**

Localización Punto de Muestreo	Componente	Frecuencia	Comentarios
<i>Tanque de Almacenamiento</i>	Cuenta Microbiana Pirógenos pH Químicos (USP)	Múltiples corridas (3) por ciclo Diario Diario Diario	
<i>Red de Distribución y Puntos de Uso</i>	Cuenta Microbiana Pirógenos Químicos (STD) Químicos Totales (USP) Partículas pH	Diario Diario Diario Semanal Diario Semanal	

PROGRAMA DE MUESTREO DE AGUA (FILTRINARBO)

Localización Punto de Muestreo	Componente	Frecuencia	Comentarios
Agua Potable	Cuenta Microbiana Cloro Residual (STD) químicos Químicos Totales pH	Diario Diario Semanal Semanal Trimestral	
Filtros de Arena	Cuenta Microbiana Cloro Residual	Diario Semanal	
Filtros de Carbón	Cuenta Microbiana Cloro Residual	Diario Semanal	
Sistema de Intercambio Iónico	Conductividad Sólidos Totales Cuenta Microbiana Pirógenos Sílice Coloidal y disuelto Análisis de Resinas pH Análisis F.Q.	Continuo Diario Diario Semanal Coloidal Semanal Semanal Diario Diario	
Equipo de Destilación u Osmosis Inversa	Cuenta Microbiana Pirógenos pH Conductividad Químicos Condensado (STD) Partículas	Diario Diario Diario Continuo Diario Semanal Semanal	A la entrada y salida
Tanque de Almacenamiento	Cuenta Microbiana Pirógenos pH Químicos	Diario Diario Diario Diario	
Red de Distribución Punto de Uso	Cuenta Microbiana Químicos Químicos Totales Partículas pH	Semanal Abierto Mensual Abierto Mensual Abierto	La frecuencia será en caso que se detecte algun problema de pirogenicidad.

10.0 Criterios de aceptación.

10.1. Agua Potable.

10.1.1. Análisis microbiológico.

TIPO DE ANALISIS	LIMITE DE ALERTA
Microcuenta	20,000 n.e./100ml
Coliformes	1 coliforme/100ml presuntivo
Pseudomonas aeruginosa	1 Pseudomonas a./ml presuntiva

10.1.2. Análisis fisicoquímico.

TIPO DE ANALISIS	LIMITES
Cloruros	No mayor a 200 ppm.
Sólidos Totales	No mayor a 50 mg/100 ml (0.05%)
Sustancias Oxidables	Satisface prueba U.S.P.
Calcio	No mayor a 75 ppm.
Sulfatos	No mayor a 60 mg/100 ml
Amoníaco	No mayor a 0.3 ppm.
CO ₂	Satisface prueba U.S.P.
Metales Pesados	Satisface prueba U.S.P.
Cloro libre	Menos de 1 ppm.
pH	De 7.0 a 9.0

10.2. Agua Deionizada.

10.2.1. Análisis microbiológico.

TIPO DE ANALISIS	LIMITE DE ALERTA
Microcuenta	800 n.o./100ml
Coliformes	1 coliforme/100ml presuntivo
Pseudomona aeruginosa	1 Pseudomona a./ml presuntiva
Pirógenos	Satisface prueba USP

10.2.2. Análisis fisicoquímico.

TIPO DE ANALISIS	LIMITES
Cloruros	No mayor a 0.5 ppm.
Sólidos Totales	No mayor a 1.0 mg/100 ml (0.001%)
Sustancias Oxidables	Satisface prueba U.S.P.
Calcio	Satisface prueba U.S.P.
Sulfatos	Satisface prueba U.S.P.
Amoníaco	0.0 ppm.
CO ₂	Satisface prueba U.S.P.
Metales Pesados	Satisface prueba U.S.P.
Cloro libre	0.0 ppm.
pH	De 5.0 a 7.0
Conductividad	<15 mohms

10.3. Agua Destilada.

10.3.1. Calidad química

TIPO DE ANALISIS	LIMITES
Cloruros	No hay opalescencia
Sólidos Totales	1.0 mg/100 ml (0.001%)
Sustancias Oxidables	No desaparece el olor rosa
Calcio	No hay turbidez
Sulfatos	No hay turbidez
Amoníaco	0.0 ppm.
CO ₂	La solución permanece clara
Metales Pesados	Satisface prueba U.S.P.
pH	De 5.0 a 7.0
Conductividad	<1 mho/cm
Partículas	

10.3.2. Calidad bacteriológica.

TIPO DE ANALISIS	LIMITES
Pirógenos	Menor a 0.25 UE/ml. y/o satisface USP
Cuenta Microbiana	Menor a 10 UFC/ml.

Los límites de acción para la calidad del agua se establecerán de acuerdo a las necesidades del usuario.

11.0 Documentación necesaria

- 11.1. Procedimiento de limpieza y mantenimiento preventivo de cisternas.
- 11.2. Procedimiento de operación del filtro de arena.
- 11.3. Procedimiento de limpieza y sanitización del filtro de arena.
- 11.4. Procedimiento de operación del filtro de carbón.
- 11.5. Procedimiento de sanitización y/o recambio del lecho de carbón.
- 11.6. Procedimiento de operación de los intercambiadores iónicos.
- 11.7. Procedimiento de regeneración de resinas.
- 11.8. Procedimiento de limpieza y/o sanitización de los tanques de almacenamiento de agua deionizada.
- 11.9. Prueba de integridad y cambio de cartuchos.
- 11.10. Operación del destilador.
- 11.11. Mantenimiento preventivo del destilador.
- 11.12. Procedimiento de limpieza y sanitización de la red.
- 11.13. Procedimiento y programa para el calentamiento del agua deionizada en tanques y red de distribución.
- 11.14. Calendario de sanitización de la red.
- 11.15. Procedimiento de entrenamiento a los operadores responsables del sistema.
- 11.16. Diagrama del sistema.
- 11.17. Procedimiento de mantenimiento preventivo de los equipos.
- 11.18. Procedimientos de muestreos y análisis para los diferentes tipos de aguas.
- 11.19. Programa de muestreos para los diferentes tipos de agua.

12.0 Aprobaciones

Gerente de Control de Calidad

Gerente de Producción

Director de la Planta

Supervisores

CONCLUSIONES

El elemento clave para la validación efectiva y exitosa del Proceso de Generación de Agua Calidad Inyectable al igual que cualquier otro proceso de manufactura de productos farmacéuticos es el de:

1. Decidir exactamente que es lo que el proceso esta supuesto a hacer.
2. Determinar las variables que afectan el proceso.
3. Diseñar experimentos para evaluar el impacto de estas variables en el producto resultante del proceso.
4. Documentar el experimento.
5. Revisar y aprobar los resultados.
6. Desarrollar un sistema efectivo de control de cambios.
7. Revalidar el proceso periodicamente para asegurar que continuamente funciona de la manera esperada.

La ciencia y tecnología con la que contamos hoy en día acompañada con una buena dosis de sentido común nos deberán asistir en el cumplimiento exitoso de nuestra misión de fabricar productos de una calidad tal que tanto el público consumidor como nosotros tengamos un alto nivel de confianza.

Los sistemas para el tratamiento de agua son continuamente desafiados por la infiltración de contaminación microbiana. En la actualidad existen muchas técnicas para alcanzar estos desafíos y controlar los niveles microbianos dentro de rangos aceptables. Los niveles de contaminación que requieran medidas correctivas deben ser especificados por el usuario y deben basarse en el uso final del

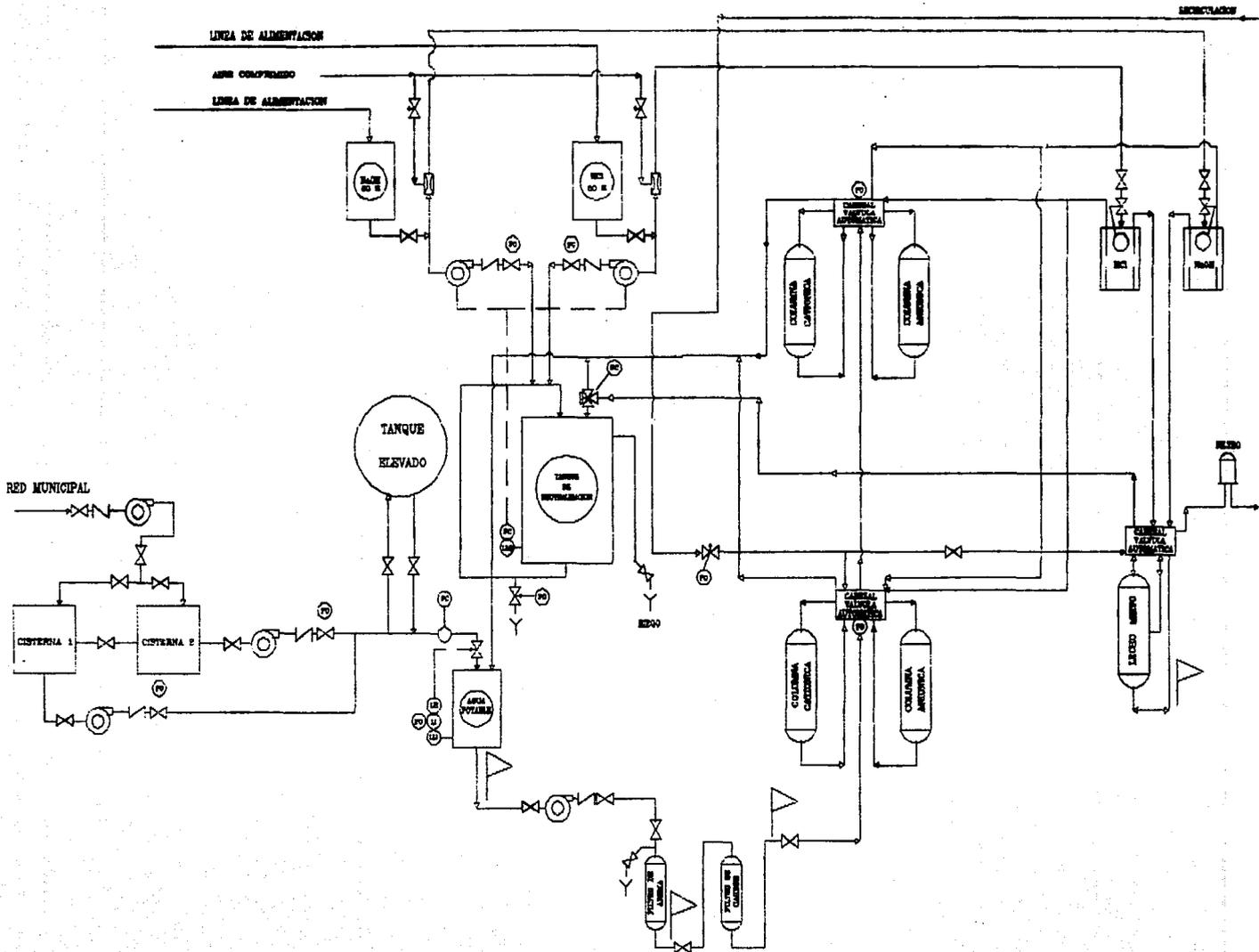
producto. Un programa de validación puede darnos la seguridad de que el proceso de tratamiento de agua produce agua de la calidad química y microbiológica deseada. Para este fin, se requiere del laborioso programa de validación que incluye:

1. Definición del sistema.
2. Evaluación de las fases de validación concurrente/retrospectiva descritas en este trabajo.

Al final del programa de validación, todas las operaciones deberán de haber alcanzado un estado de control el cual deberá mantenerse por un programa de monitoreo documentado para detectar y actuar ante cualquier cambio. El costo de la documentación de validación puede ser significativo, sin embargo, todas las técnicas aquí descritas se hacen necesarias para optimizar costos.

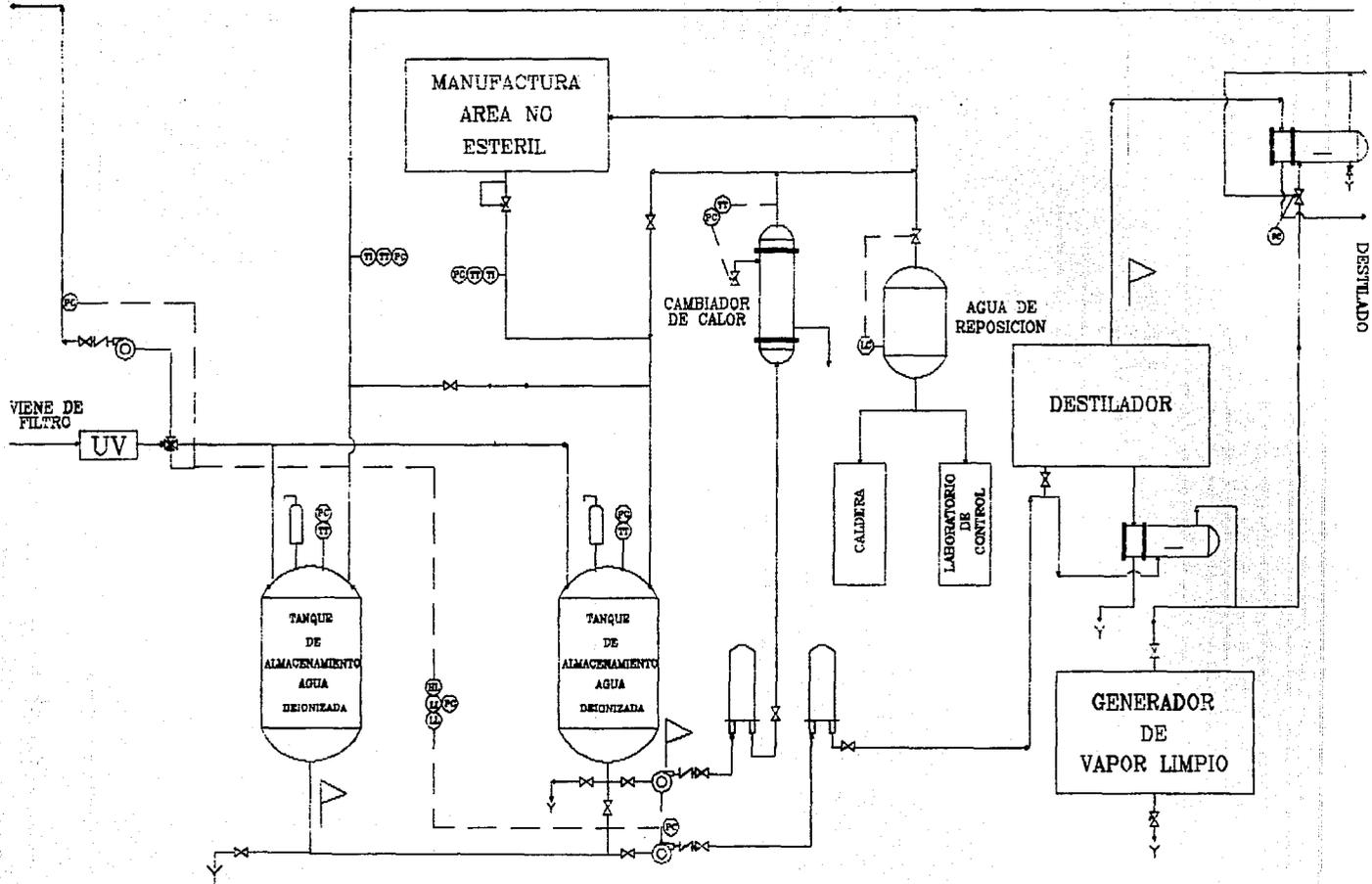
El contar con una Guía de Validación para un Sistema de Generación de Agua Calidad Inyectable, nos permitirá tener un continuo seguimiento y monitoreo del agua a producir. Esto nos ayudará a la fabricación de formas farmacéuticas de dosificación parenteral de calidad tan necesarias, las cuales podrán ser utilizadas con eficacia y seguridad en el tratamiento de padecimientos infecciosos que tanto aquejan a la población de nuestro país como a la del resto del mundo.

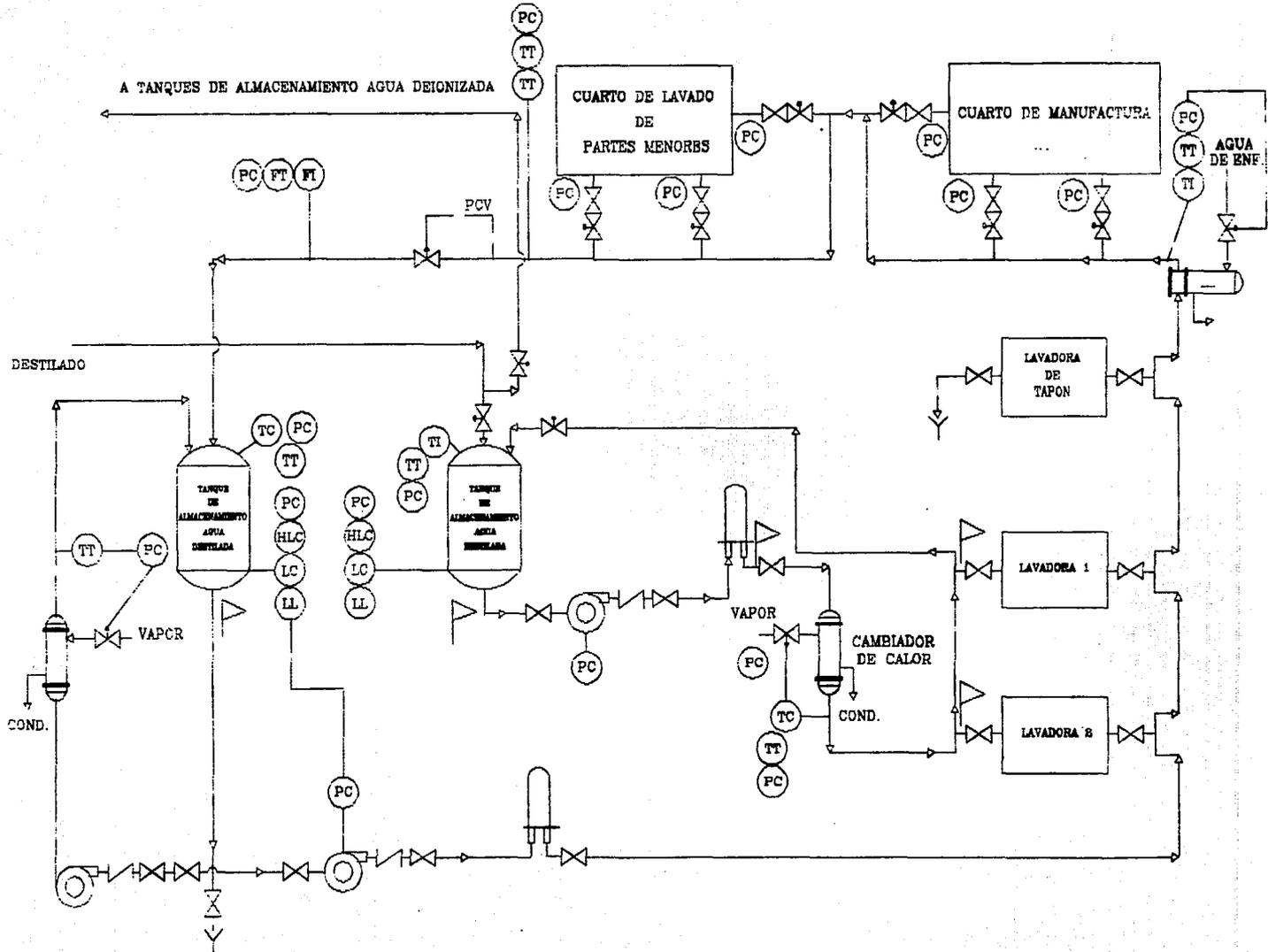
ANEXO 1



RECIRCULACION

RECIRCULACION





SIMBOLOGIA

	BOMBA CENTRIFUGA
	VALVULA DE COMPUERTA
	VALVULA DE CONTROL
	VALVULA CHECK
	VALVULA DE 3 VIAS
	CONTROLADOR DE PRESION
	INDICADOR DE NIVEL
	INDICADOR DE TEMPERATURA
	TRANSMISOR DE TEMPERATURA
	NIVEL ALTO
	NIVEL BAJO
	CONTROLADOR DE NIVEL
	DRENAJE
	PUNTOS DE MUESTREO
	VENTEO
	CAMBIADOR DE TUBO EN " U "
	CAMBIADOR DE TUBOS Y CORAZA

ANEXO 2

**PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD PARA EL AGUA PARA INYECCION.
(USP XXII)**

1. DETERMINACION DE PH.

Deberá ser determinado potenciométricamente en una solución preparada por la adición de 0.30 ml de una solución saturada de cloruro de potasio a 100 ml del agua a analizar.

2. CLORUROS.

A 100 ml de agua añada 5 gotas de ácido nítrico y 1 ml de nitrato de plata TS. No deberá producirse ninguna opalescencia.

3. SUSTANCIAS OXIDABLES.

A 100ml de agua añada 10 ml de ácido sulfúrico 2N y caliente hasta ebullición. Para Agua para Inyección en contenedores de vidrio tome un volumen hasta de 50 ml, añada 0.4 ml de permanganato de potasio 0.1 N, y hierva por 5 minutos.; para volúmenes mayores , añada 0.2 ml de permanganato de potasio 0.1 N, y hierva por cinco minutos: El color rosa no deberá desaparecer por completo.

4. AMONÍACO.

A 100 ml de agua añada 2 ml de una solución alcalina de yoduro de potasio mercuríco TS. El color amarillo producido inmediatamente no deberá ser más oscuro que el del tubo control conteniendo 30 µg de NH₃ en Agua de Alta Pureza [0.3ppm].

5. SULFATOS.

A 100 ml de agua añada 1 ml de cloruro de bario TS. No deberá producirse ninguna turbidez.

6. CALCIO.

A 100 ml añada 2 ml de oxalato de amonio TS. No deberá producirse ninguna turbidez.

7. DIOXIDO DE CARBONO.

A 25 ml de agua añada 25 ml de hidróxido de calcio TS. La mezcla deberá permanecer clara.

8. METALES PESADOS.

Ajuste 40 ml de agua con ácido acético 1N a un pH de 3.0 a 4.0 (usando un papel indicador de corto rango) añada 10 ml de solución fresca de sulfuro de hidrógeno TS, permita que el líquido repose por 10 minutos: el color del líquido, cuando es visto hacia abajo sobre una superficie blanca, no deberá ser más oscuro que el de la mezcla de 50 ml de la misma agua con la misma cantidad de ácido acético 1N que fue añadida al espécimen de prueba, tubos de comparación de color deberán ser utilizados.

9. PRUEBA DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS.

El Lisado de Amebocito Limulus o LAL es un extracto hecho a partir de células de sangre (amebocitos) de cangrejo herradura. Este extracto reacciona en presencia de pequeñas cantidades de pirógenos o de endotoxinas.

La prueba requiere del establecimiento de una curva estándar de regresión lineal y el contenido de endotoxina del material de prueba (agua) es determinado por interpolación en la curva. El procedimiento incluye incubación a un tiempo preseleccionado de reacción de la endotoxina y la solución control con el reactivo LAL.

En tubos de ensayo de 10x75 mm se añaden alícuotas del reactivo LAL, volúmenes específicos de los especímenes, endotoxina estándar, se deberán preparar también controles negativos y positivos. Se mezcla suavemente, y se incuba en baño de agua o algún otro dispositivo tomando con exactitud el tiempo en que los tubos fueron colocados. Cada tubo se incuba sin moverlo, por 60 ± 2 minutos a $37 \pm 1^\circ\text{C}$, se retiran cuidadosamente y se observan. Una reacción positiva se caracterizará por la formación de un gel firme que permanece al invertir 180° el tubo. Un resultado negativo se caracterizará por la ausencia de tal gel o la formación de un gel viscoso que no mantiene su integridad.

Muchos estudios han confirmado que la prueba LAL se correlaciona bien con la prueba de pirógenos en conejos. Sin embargo, el reactivo LAL es más sensible que el conejo, habilitando la prueba para soluciones que contienen concentraciones de endotoxina por debajo del nivel pirogénico.

Las muestras analizadas de agua no deberán contener más de 0.25 unidades de endotoxina USP por mililitro.

10. PRUEBA DE PIROGENOS.

Esta prueba se basa en el registro del aumento de temperatura en el conejo, como respuesta a la presencia de agentes pirogénicos, principalmente endotoxinas, puesto que la reacción fisiológica del conejo a estos últimos agentes, es similar a la del hombre.

Se utilizan conejos preferiblemente de la misma variedad, del mismo sexo, adultos jóvenes, sanos, de un peso no menor a 1.500 kg, que hayan sido alimentados con una dieta completa y balanceada libre de antibióticos durante la semana anterior a la prueba. Los animales deben mantenerse alojados en jaulas individuales en un local con temperatura ambiente uniforme, de 20 a 23° C, con una variación de \pm 3° C de la seleccionada, sin ruido o factores que exciten a los animales.

Después de usar los especímenes para una prueba de pirógenos, deberá transcurrir un periodo no menor de 48 horas antes de volverlos a usar si la prueba fue negativa, y de 2 semanas si el conejo presentó una temperatura de 0.6°C o más o si estuvo involucrado en una prueba positiva.

Antes de usar los animales por primera vez, o cuando no se han usado durante 2 semanas, se deberá tomar la temperatura de los animales durante tres días consecutivos antes de la prueba, realizando todos los pasos de una determinación de pirógenos, pero omitiendo la inyección.

Se deberá utilizar un termómetro clínico adecuado o algún otro sistema de medición de temperatura validado y calibrado.

El sensor de temperatura se inserta en el recto del conejo, a una profundidad no menor de 7.5 cm, se toma la temperatura después de transcurrido el tiempo necesario para que se tranquilice el animal y el termómetro alcance la lectura correcta.

Los animales se deberán mantener en condiciones ambientales similares a las de sus jaulas. Cuando menos 10 horas antes de la prueba retirar el alimento a los animales, permitiéndoles sólo el acceso al agua. Los conejos que se van a emplear se aíslan, se registra el peso de cada uno de ellos y se colocan en cepos individuales. Se determina la temperatura testigo de cada animal.

tomando lecturas cada 30 minutos, hasta que la variación no sea mayor de 0.2°C , la última lectura será la temperatura testigo.

Únicamente se utilizarán grupos de conejos cuya temperatura testigo no varíe en más de 1°C en la misma prueba, no deberán usarse animales con temperatura control superior a 38.8°C o menor de 38.5°C . Las soluciones a aplicar se preparan de acuerdo a lo establecido en la monografía individual. La solución se calienta, aproximadamente a $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$. De acuerdo al peso del animal, se inyecta la dosis de prueba en la vena marginal de la oreja de tres conejos; la aplicación se deberá hacer dentro de los 30 minutos siguientes a la lectura de temperatura testigo. Por último se toma la temperatura de los animales 1, 2 y 3 horas después de la inyección.

A partir de la temperatura testigo para cada conejo, se calculan los incrementos obtenidos después de la inyección. Si ningún conejo muestra un incremento individual de 0.6°C o más, sobre su temperatura testigo respectiva, y si la suma del incremento mayor de los tres conejos no excede de 1.4°C , la muestra cumple con los requisitos para ausencia de pirógenos. Si uno o dos animales muestran un aumento de temperatura de 0.6°C o más, o si la suma del incremento mayor de los tres conejos excede de 1.4°C , se repite la prueba usando 5 conejos más. Si no más de tres de los ocho animales muestran una elevación de temperatura de 0.6°C o más y si la suma de los incrementos mayores de los ocho conejos no es superior a 3.7°C , la muestra cumple con los requisitos para ausencia de pirógenos.

BIBLIOGRAFIA

1. La Industria Farmacéutica en Cifras, Industria Farmacéutica, Año 7 No. 31, Enero-Febrero 1992.
2. La Industria Farmacéutica en Cifras, Industria Farmacéutica, Año 7 No. 30, Noviembre-Diciembre 1991, pag. 65-66.
3. Placencia M., "Tratado de Libre Comercio", Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 22 No. 2 Junio-Julio 1991, pag 57.
4. Carlos Martín P. Wirth Lindemann; "Inyectables y su Control"; Cia. Editorial Continental S.A.; Sexta Edición, 1982.
5. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP XXII). The National Formulary. 1990 pags: 1456-1467, 1712-1713.
6. PMA's Deionized Water Committee. "Validation and Control Concepts for Water Treatment Systems", Pharmaceutical Technology, Noviembre 1985.
7. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos; Última edición, pags. 477-481
8. Salvatore Turco; King E. Robert; "Sterile Dosage Forms"; Second edition; Lea & Febiger; Philadelphia, USA. pags. 1-26.
9. Couriel Benito David, "Validación de Procesos Farmacéuticos"; Asociación Farmacéutica Mexicana A. C.; México 1982.
10. Ylla Catalá Miguel, "Validación de Procesos en la Industria Farmacéutica", Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 20/No. 1, Abril-Mayo 1990, pag. 17-23.

11. Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación; "Proyecto de Norma Técnica que establece las Guías Generales de Validación"
12. Kieffer R.G., "Por Que Validar", Vol 25. No. 67 1985 ; pag. 2001-2008.
13. Collins Barry "Microbiological Control in Purified Water Systems", Pharmaceutical Engineering; Mayo/Junio. 1987 Vol 7. No. 3.
14. Chapman K.G., et al; "Protection of Water Treatment Systems. part IIa Potencial Solutions"; Pharmaceutical Technology; Septiembre 1983.
15. Carleton, F.J, Canrad, D., Meyers, r. Charai, S. and Kieffer; "Design Concepts for the Validation for Water for Inyeccion System"; Technical Report No.4; Parental Drug Association 1983.
16. Chapman K.G.,et al., "Protection of Water Treatment Systems, Part IIb: Potencial Solutions", Pharmaceutical Technology, Octubre 1983.
17. Departamento de Sanidad del Estado de Nueva York, "Manual de Tratamiento de Aguas"; Editorial Noriega Limusa; 12a. reimpresión,1991
18. Tha American Water Work; "Water Quality and Treatment"; MacGraw Hill,; 3a. Edición
19. Matteson Michael J., Wlyde Orr; "Filtration Principles and Practices"; Marcel Dekkerine; Segunda edición 1987; USA. NY.
20. Millipore Catalogue ande Purchasing Guide.

21. PMA's Deionized Water Committee; "Validation and Control Concepts For Water Treatment Systems; Pharmaceutical Technology; Noviembre 1985.

22. Scene Washington. Avallone L. Henry, "High Purity Water"; Pharmaceutical Engineering, Enero/Febrero, 1986; Vol 6 NO. 1

23. Lachman Leon, Lieberman A. Herbert, Kanig L. Joseph, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy"; Lea & Febiger; Segunda Edición ; Philadelphia, USA; 1979.

24. Peter T. Bigelow, et al; "Tubing, Welds and Inspection Techniques for WFI and Other Critical Process Fluid Systems"; Pharmaceutical Engineering; Enero/Febrero, 1980; Vol. 6 No. 1

25. Chapman, et al; "Protection of Water Treatment Systems Part III: Validation and Control"; Pharmaceutical Technology; Septiembre 1984.

26. Samuel B. Applebaum; "Demineralization by Ion Exchange In Water Treatment and Chemical Processing of Other Liquids"; Academic Press, New York 1968.

27. Comité Nacional de Validación; "Filtros Asépticos y Sistemas de Generación de Agua Calidad Inyectable"; México 1991.