



19

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

**Elaboración de un Proyecto de Práctica del
Laboratorio de Tecnología Farmacéutica I
Sobre la Operación Unitaria: "Destilación"**

TESIS MANCOMUNADA

Que para obtener el Título de
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P r e s e n t a

Alejandra Pérez Córdova

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



México, D. F.

1994



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



EXÁMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE:

Prof. Joaquín Pérez Ruelas

VOCAL:

Prof. Caritino Moreno Padilla

SECRETARIO:

Prof. Sergio Romero Martínez

1er. SUPLENTE:

Prof. Benjamín Robles García

2do. SUPLENTE:

Prof. Marfa del Socorro Alpizar Ramos

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

* Laboratorio de Ingeniería Química de la Facultad de Química, UNAM.

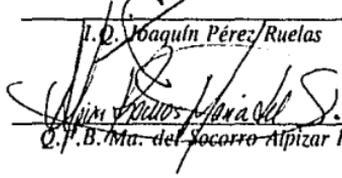
* Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química UNAM.

ASESOR DEL TEMA:



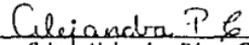
I. Q. Joaquín Pérez/Ruelas

ASESOR TECNICO:



Q. P. B. Ma. del Socorro Alpizar R.

SUSTENTANTES:



Srita. Alejandra Pérez Córdova



Sr. Arturo Rodríguez Peñaloza

A mis Padres

Esperanza Córdoba Trujano

y
Manuel Pérez Vázquez

Porque gracias a su apoyo y amor
he llegado a realizar una de mis
más grandes metas lo cual
contribuye la herencia
más valiosa que pudiera recibir

Con respeto y cariño
Alejandra

Con cariño y admiración a:

Arturo

Por el apoyo que me ha brindado
en todo momento
sobre todo en la realización de este trabajo
y en mis estudios
Al igual que por su amistad

Con agradecimiento
Alejandra

Con cariño y respeto a mis Padres

Juana Peñalosa Flores

Juan Manuel Rodríguez González

Por el apoyo que me brindaron durante mis estudios y gracias por la confianza depositada en mí para llegar a realizar una de mis más grandes metas ya que es la herencia más valiosa que me han dado

*Su hijo
Arturo*

Con Cariño, Admiración y Gratitud a:

Alejandra Pérez Córdova

*Por la paciencia y apoyo mostrado durante mis estudios y en la realización de este trabajo
Agradeciendo su valiosa amistad*

*Con respeto
Arturo*

Con agradecimiento a:

Nuestro Asesor de Tesis

Ing. Joaquín Pérez Ruelas

*Por su dirección, apoyo e interés mostrado
en la realización de esta tesis
brindándonos sus conocimientos y experiencia.*

Nuestro Asesor Técnico

Q.F.B. Ma. del Socorro Alpizar Ramos

*Por ser más que un gran apoyo técnico, una verdadera amiga
y por la orientación y el tiempo dedicado durante
la realización de esta tesis
alentándonos a seguir adelante
brindándonos sus conocimientos y experiencia.
Depositando su apoyo y amistad en nosotros.*

Con Agradecimiento

A los Laboratorios de la Facultad de Química

Control Analítico

Q.F.B. Ma. Luisa García Padilla
Q.F.B. Cristina Enríquez

*Por su cooperación, interés y gran apoyo que nos brindaron
en la realización de este trabajo*

En especial a la Q.F.B. Cristina Enríquez

Ingeniería Química

*A todo el personal que labora en el laboratorio
Personal de mantenimiento y responsables*

En especial al Sr. Herminio y al Sr. Alejandro

Agradecimiento a las Compañías:

Laboratorios Abbott de México, S. A. de C. V.

y

UpJohn, S. A. de C. V.

*Por su cooperación y el gran apoyo que nos brindaron
durante la realización de este trabajo*

Ingeniero Jacobo Noffal

*Nuestro agradecimiento por su valiosa ayuda en la
realización de este trabajo*

INDICE

INTRODUCCIÓN	12
CAPITULO I: GENERALIDADES	
<i>Propiedades del agua</i>	14
<i>Composición de los diversos tipos de agua</i>	14
<i>Fuentes de abastecimiento</i>	16
<i>Análisis de operaciones: Diagrama de flujo</i>	18
<i>Tabla: Composición en ppm. de los diferentes tipos de agua</i>	19
<i>Agua de lluvia, Aguas superficiales y Consumo continuo</i>	20
<i>Agua subterránea</i>	21
<i>Manantiales y Pozos</i>	22
<i>Obras de purificación, Saneamiento del abastecimiento de agua</i>	23
<i>Calidad del agua y Tratamiento</i>	23
<i>Tabla: Tratamiento de agua</i>	25
<i>Tratamiento de agua</i>	26
<i>Sistemas de purificación de agua</i>	28
<i>Tabla: Comparación de los distintos Sistemas de purificación de agua</i>	29
<i>Obtención y Almacenamiento de agua</i>	30
<i>Tabla: Rangos útiles para distintos procesos de separación</i>	31
<i>Filtración</i>	32
<i>Desmineralización</i>	34
<i>Funcionamiento y Regeneración</i>	35
<i>Osmosis Inversa</i>	37
<i>Diseño de modelos de Osmosis Inversa</i>	38
<i>Destilación</i>	39
<i>Conceptos básicos que hay que conocer en la destilación</i>	40
<i>Regla de fases de Gibbs y Relaciones de equilibrio</i>	41
<i>Temperatura de ebullición</i>	43
<i>Fracción evaporada</i>	44
<i>Tipos de destilación</i>	45
<i>Destilación Simple</i>	45
<i>Destilación al vacío y Destilación por arrastre de vapor</i>	46
<i>Destilación Continua, Destilación a contracorriente (Torre)</i>	47
<i>Destilación Intermittente y Destilación Flash</i>	47
<i>Destilación Diferencial</i>	48

CAPITULO II: ANTECEDENTES

<i>Tipos de agua: Agua Potable, Agua Desmineralizada</i>	51
<i>Agua Purificada, Agua Inyectable y Agua de Alta Pureza</i>	52
<i>Tabla: Tipos de agua para uso farmacéutico</i>	53
<i>Monitoreo del sistema de agua</i>	54
<i>Muestra Simple y Muestra Completa</i>	55
<i>Problemas comunes en el sistema de agua</i>	55
<i>Muestras de agua no destilada: Muestras especiales</i>	56
<i>Tablas: Programa de Muestreo de Sistemas de agua</i>	58
<i>Análisis Microbiológico del agua</i>	63
<i>Generalidades, Organismos indicadores para análisis de agua</i>	63
<i>Coliformes Totales, Fecales y Prueba Coliforme</i>	65
<i>Método del número más probable</i>	66
<i>Método estandar para detectar coliformes en agua</i>	67
<i>Método por filtro de membrana, Ventajas y Desventajas</i>	68
<i>Determinación de pirógenos: Generalidades.</i>	70
<i>Prueba de Lisado de Amebocito de Limulus (LAL)</i>	70
<i>Endotoxinas</i>	70
<i>Método del Lectura de la prueba de LAL, Inversión del tubo a 180°</i>	71
<i>Ventajas y Desventajas de la Prueba de LAL</i>	72
<i>Prueba de reacción Febril en conejos</i>	73

CAPITULO III: DESCRIPCION DEL EQUIPO EMPLEADO

<i>Descripción del equipo empleado y Partes del destilador Decovi</i>	76
<i>Peo. TFI - F001 Limpieza del destilador Decovi</i>	77
<i>Peo. TFI - H002 Operación del destilador Decovi</i>	83
<i>Peo. TFI - G001 Muestreo del Sistema de agua/Tecnología Farmacéutica Facultad de Química/UNAM.</i>	89
<i>Peo. TFI - C002 Análisis fisicoquímico del agua</i>	94
<i>Peo. TFI - C001 Análisis microbiológico del agua</i>	101
<i>Peo. TFI - C003 Determinación de pirógenos en agua destilada</i>	109

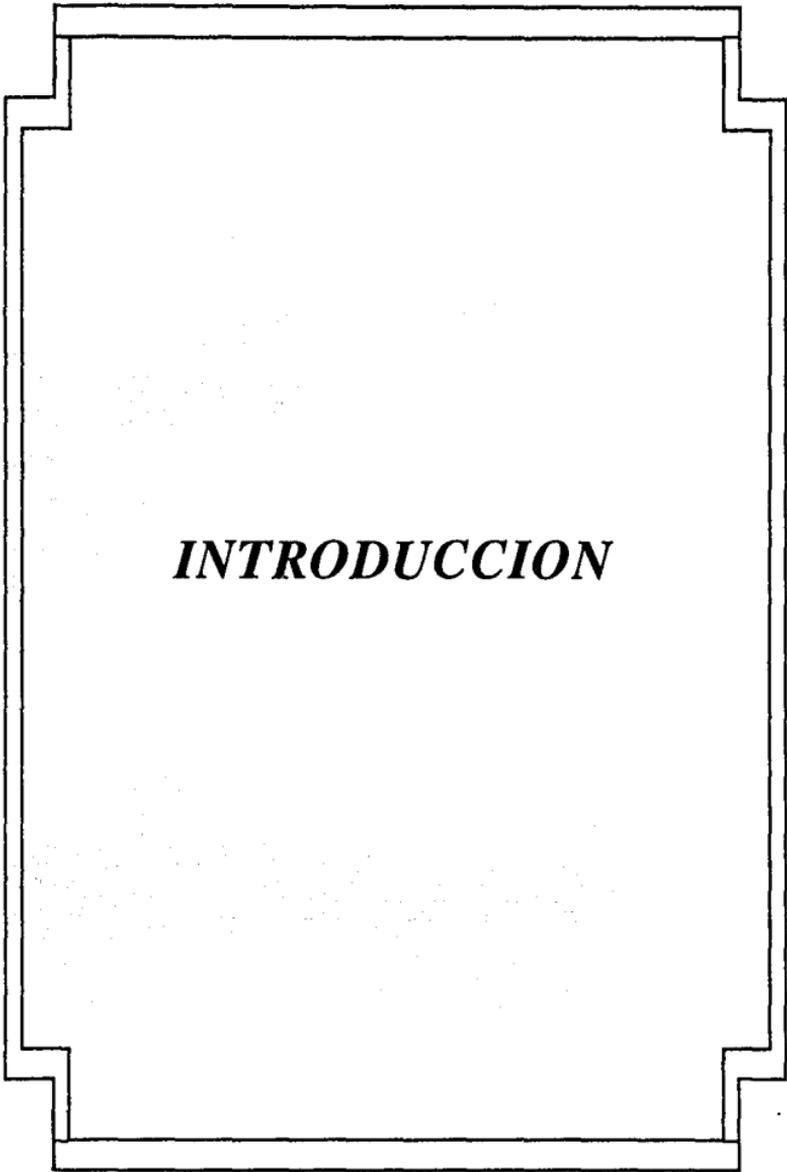
CAPITULO IV: DESARROLLO DE LA PRACTICA

Práctica Operación Unitaria: Destilación 119

CAPITULO V: RESULTADOS 136

**CAPITULO VI: ANALISIS DE RESULTADOS
Y CONCLUSIONES** 154

CAPITULO VII: BIBLIOGRAFIA 159



INTRODUCCION

INTRODUCCIÓN

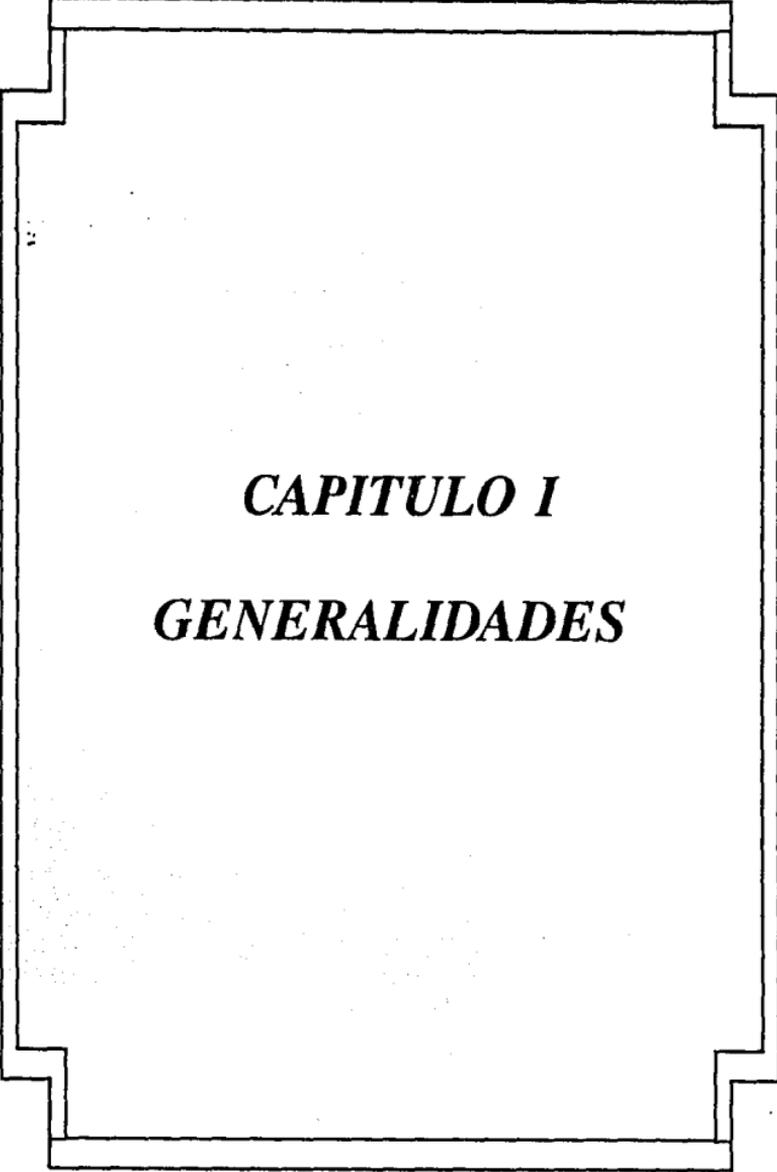
El diseño de esta tesis sobre una práctica de la operación unitaria DESTILACIÓN tiene como finalidad el dar apoyo a las prácticas que se realizan en el laboratorio de tecnología farmacéutica I, para los alumnos que cursan la licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo.

Como se sabe la obtención de agua destilada para uso farmacéutico debe utilizar como materia prima agua que previamente se ha filtrado y desmineralizado, lo cual mejora la calidad del destilado y reduce la frecuencia de la limpieza requerida en el sistema de destilación, misma que es necesaria para remover depósitos insolubles en la superficie de contacto entre el agua y el equipo.

La operación unitaria DESTILACION ha tenido gran importancia en la industria farmacéutica ya que por medio de esta operación unitaria se logra obtener agua para uso farmacéutico en sus diferentes aplicaciones.

Este trabajo incluye una parte teórica, la cual incluye: antecedentes, descripción del equipo empleado y sus Procedimientos Estándar de Operación: (Limpieza, Operación del equipo, Toma de muestra, Análisis Físicoquímicos, Microbiológicos y Biológicos) y el Protocolo de la Práctica.

En la parte experimental obtenemos agua de calidad de uso farmacéutico, a la cual se le realizan análisis físicoquímicos, microbiológicos y biológicos, de acuerdo con las especificaciones de las Farmacopeas: Farmacopea Nacional 5ª Edición y U.S.P. XXII.



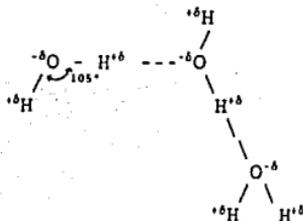
CAPITULO I
GENERALIDADES

PROPIEDADES DEL AGUA

AGUA:

Líquido incoloro, casi inodoro e insípido, H_2O , esencial para la vida animal y vegetal y es el más empleado de los disolventes. Punto de fusión $0^{\circ}C$ ($32^{\circ}F$), punto de ebullición $100^{\circ}C$ ($212^{\circ}F$), gravedad específica ($4^{\circ}C$) 1.000, peso por galón ($15^{\circ}C$) 8.337 libras.

La mayoría de las moléculas de agua tienen un peso molecular de 18. Sin embargo, puesto que el hidrógeno y el oxígeno tienen cada uno 3 isótopos, hay 18 pesos moleculares posibles del agua.



La polaridad del agua es un factor importante para determinar sus propiedades disolventes.

COMPOSICIÓN DE LOS DIVERSOS TIPOS DE AGUA

La composición general de los diversos tipos de agua en la hidrósfera puede estudiarse mejor dentro del marco de referencia del ciclo hidrológico. De la cantidad total del agua

sobre la Tierra, los océanos contienen la gran mayoría: 97.13%, los casquetes polares y los glaciares contienen el 2.24%; el agua subterránea tiene el 0.61% y los ríos, lagos y corrientes sólo corresponden al 0.02% del total.

El océano es aproximadamente una solución 1.1 M de aniones y cationes, el contenido de sales disueltas en el agua de mar (los sólidos totales disueltos son aproximadamente 34,500 mg/l) es suficiente para elevar su densidad a 20°C hasta un valor de 1.0243 g/cc, que es significativamente mayor que el del agua pura.

La composición del agua de precipitación es muy variable y los contaminantes atmosféricos influyen considerablemente sobre ella. La precipitación cerca de los océanos contiene más SO_4^{2-} , Cl^- , Na^+ y Mg^{2+} , que la precipitación que cae en el interior de una gran extensión de tierra. La lluvia y la nieve que se generan en una atmósfera que contiene altas concentraciones de SO_2 producido por combustión puede ser muy ácida.

Las aguas superficiales que se originan en cuencas donde las rocas principales son graníticas contienen muy pequeñas cantidades de materiales disueltos, no más de aproximadamente 301 mg/l. Estas son un grupo importante de agua.

Las aguas subterráneas en general tienen concentraciones de material disuelto superior a las de las superficiales. Esto se debe al contacto estrecho entre el agua cargada de CO_2 y las rocas y la tierra en el suelo así como al tiempo de disolución. Además, puede agregarse CO_2 al agua en el suelo por la actividad de microorganismos. (22)

El diseño del sistema debe ser tal que satisfaga los requerimientos de cantidad y calidad

de agua necesaria.

La calidad del agua debe controlarse desde el proceso de tratamiento del agua cruda hasta el punto final de uso.

Permitir que un sistema tenga crecimiento microbiano incontrolado, esperando corregir el problema en la etapa de tratamiento final, es totalmente inaceptable. (6)

FUENTES DE ABASTECIMIENTO

La fuente de agua determina, comúnmente, la naturaleza de las obras de colección, purificación, conducción y distribución. Las fuentes comunes de aguas dulces y su desarrollo son:

1.- Agua de lluvia (Hablando estrictamente, el agua de lluvia se colecta como escurrimiento superficial).

a) De los techados, almacenada en cisterna, para abastecimientos individuales reducidos.

b) De cuencas mayores preparadas, o colectores, almacenada en depósitos, para suministros comunales grandes.

2.- Agua superficial.

a) De corrientes, de estanques naturales y lagos de tamaño suficiente, mediante toma continua.

b) De corriente con flujo adecuado de crecientes, mediante toma intermitente, temporal

o selectiva de las aguas de avenidas limpias y su almacenamiento en depósitos adyacentes a las corrientes o fácilmente accesibles a ellas.

c) De corrientes con flujos bajos en tiempo de sequía, pero con suficiente descarga anual, mediante toma continua del almacenamiento de los flujos excedentes al consumo diario, hecho en uno o más depósitos formados mediante presas construidas a lo largo de los valles de la corriente.

3.- Agua subterránea.

a) De manantiales naturales.

b) De pozos.

c) De galerías filtrantes, estanques o embalses.

d) De pozos, galerías y posiblemente manantiales, con caudales aumentados con aguas provenientes de otras fuentes:

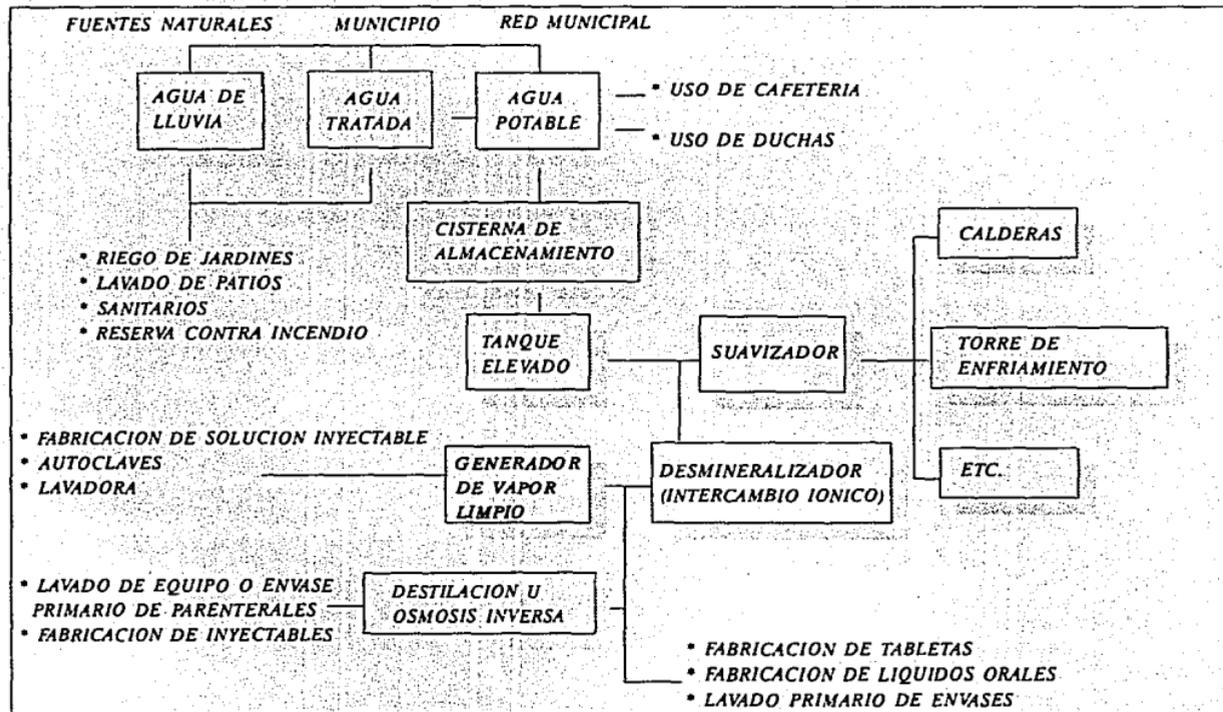
I) Esparcidas sobre la superficie del terreno colector.

II) Conducidas a depósitos o dique de carga, o

III) Alimentadas a galerías o pozos de difusión.

e) De pozos o galerías cuyo flujo se mantiene constante al retornar al suelo las aguas previamente extraídas de las misma fuente y que han sido usadas para enfriamiento o propósitos similares. (7)

ANALISIS DE OPERACIONES DIAGRAMA DE FLUJO



COMPOSICION EN ppm DE DIFERENTES TIPOS DE AGUA

COMPOSICION	AGUA FILTRADA	AGUA SUAVIZADA	AGUA ENFRIAMIENTO	AGUA POTABLE	AGUA DEIONIZADA
<i>Ca</i> como $CaCO_3$	350	89	534	89	0
<i>Mg</i> como $CaCO_3$	170	43	258	43	0
<i>Na</i> como $CaCO_3$	48	436	2616	436	1
HCO_3^- como $CaCO_3$	188	188	150	188	...
<i>Cl</i> como $CaCO_3$	112	112	672	112	1
SO_4^{2-} como $CaCO_3$	268	268	2586	268	...
SiO_2 como SiO_2	20	20	120	20	0.2
CO_2 como CO_2	24	24	10	24	...
Turbidez como SiO_2	>1	>1	30
<i>pH</i>	6.5	6.5	6.5	6.5	7.0

AGUA DE LLUVIA

La lluvia es raramente la fuente inmediata de abastecimientos locales de agua. En cambio el acopio de agua de lluvia está confinado a granjas y establecimiento rurales, generalmente en regiones semiáridas, carentes de aguas satisfactorias subterráneas o superficiales.

El almacenamiento proporcionado por las cisternas depende de la distribución de las lluvias, varían con la duración de los períodos secos y se aproxima generalmente a un valor comprendido entre un tercio y la mitad del consumo anual. Al captar lluvias de intensidad elevada, deberá procurarse capacidad suficiente de reserva anterior a la filtración. (7)

AGUAS SUPERFICIALES

Las cantidades que pueden captarse varían directamente con el tamaño del área colectora, o cuenca hidrológica, así como con la diferencia entre las cantidades que caen sobre ella y las que se pierden por evaporación y transpiración (evapotranspiración). (7)

CONSUMO CONTINUO

Las obras de captación incluyen ordinariamente:

- 1) una rejilla, casa de compuertas o torre de toma;*
- 2) un ducto de toma;*
- 3) en muchos lugares una estación de bombeo. (7)*

AGUA SUBTERRANEA

Las aguas subterráneas se extraen en muchas formaciones geológicas:

- 1) De los poros de depósitos aluviales (arrastrados por las aguas), glaciales o eolianos (arrastrados por el viento) de materiales granulares no consolidados, tales como arena y grava y de materiales consolidados como arenisca;*
- 2) De los pasajes, cavernas y planos de fractura de soluciones en rocas sedimentarias, tales como piedra caliza, pizarra y esquisto;*
- 3) De las fracturas y fisuras de rocas ígneas;*
- 4) De combinaciones de estas formaciones geológicas consolidadas y no consolidadas.*

Las fuentes subterráneas, también tienen un área de toma o captación, pero la alimentación o recarga se produce por infiltración a las aberturas del suelo en lugar de por escurrimiento sobre su superficie. El área de alimentación puede encontrarse cercana o a una distancia considerable, especialmente cuando el flujo está confinado dentro de un estrato freático o acuífero, yacente bajo un estrato impermeable o acuíclusa.

NOTA:

*Acuífero.- viene del latín *agua* = agua y *ferre* = llevar.*

*Acuíclusa.- viene del latín *aqum* = agua y *cludere* = cerrar.*

El agua subterránea sale a la superficie a través de los manantiales:

- 1) Cuando la superficie del suelo cae bruscamente bajo el nivel freático normal (manantiales de depresión);*

- 2) Cuando una obstrucción geológica lleva tras de sí agua del suelo y la fuerza hacia la superficie (manantiales de contacto);
- 3) Cuando una falla en un estrato impermeable permite al agua artésiana escapar de su confinamiento (también manantiales de contacto). (7)

MANANTIALES

Los manantiales, normalmente se aprovechan para captar el flujo natural de un acuífero. Bajo circunstancias favorables, su rendimiento puede aumentarse mediante la introducción de tubos colectores o galerías, situadas más o menos horizontalmente, dentro de las formaciones freáticas que los alimentan. (7)

POZOS

Dependiendo de las formaciones geológicas a través de las que pasan y de su profundidad los pozos son excavados, clavados, perforados o barrenados en el suelo. Los pozos excavados y clavados están restringidos comúnmente a suelo suave, arena y grava, a profundidades normalmente menores de 100 pies (30.48 m). Los suelos duros y la roca requieren generalmente pozos perforados o barrenados hasta profundidades de cientos y aún miles de pies. (7)

OBRAS DE PURIFICACIÓN

La calidad de algunas aguas procedentes de fuentes superficiales o subterráneas en su estado natural es satisfactoria para todos los usos comunes. La única salvaguardia necesaria es su desinfección. (7)

SANEAMIENTO DEL ABASTECIMIENTO DE AGUA

Un agua limpia, por naturaleza, proviene exclusivamente de una fuente o cuenca limpia.

Para ser saludable, el agua debe estar libre de organismos causantes de enfermedades, sustancias venenosas y cantidades excesivas de materia mineral y orgánica. Para tener un sabor agradable, debe carecer de un color especial, turbidez, sabor y olor; poseer una temperatura moderada en verano e invierno y estar bien aireada. (7)

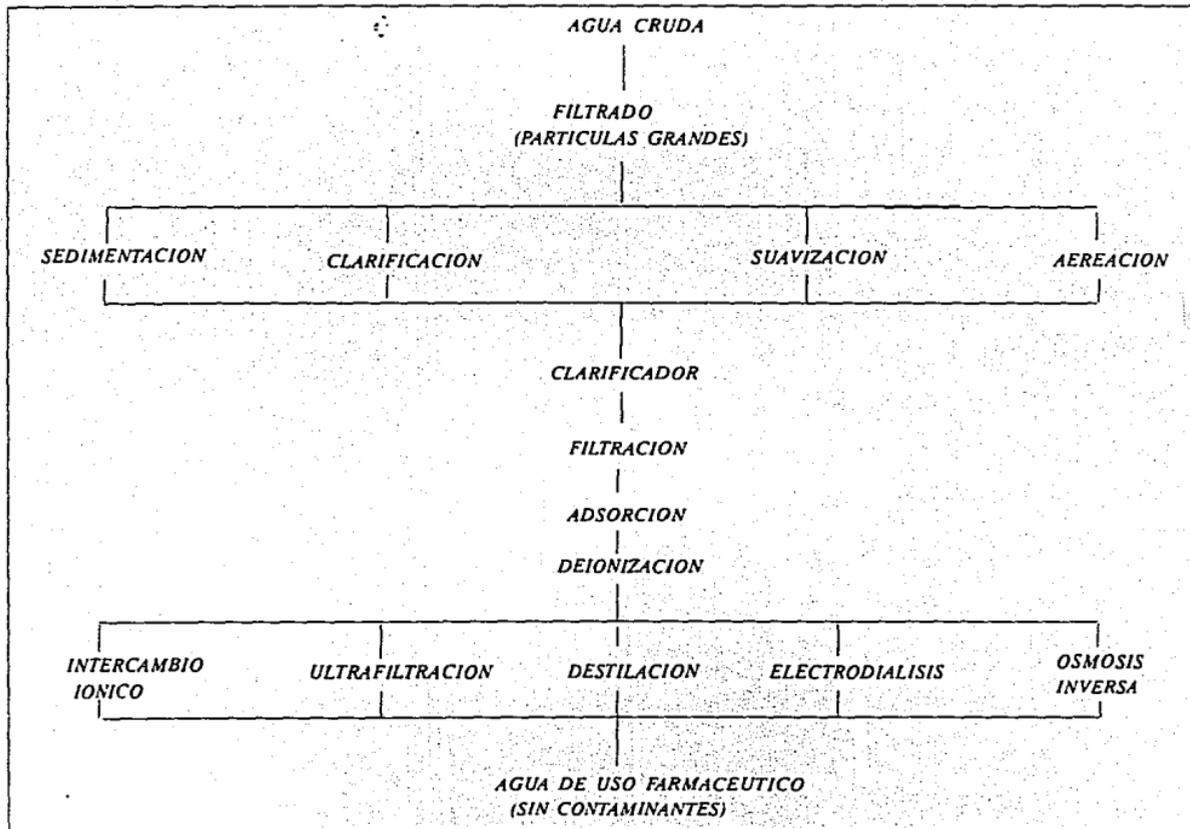
CALIDAD DEL AGUA Y TRATAMIENTO

Para garantizar a los usuarios, además de la provisión de agua necesaria mediante una eficiente distribución, la calidad de la misma, gracias al control permanente de sus condiciones físico-químicas y bacteriológicas, todas las fuentes de abastecimiento reciben el tratamiento de desinfección (cloración, desgasificación, filtración, ozonización o ablandamiento), que sus características requieran.

De acuerdo con los análisis, el agua que llega a la zona metropolitana es de magnífica

calidad, salvo la de los pozos de la Sierra de Santa Catarina y del Canal del Tezontle, que tienen color, olor desagradable y dureza y que es sometida a tratamiento especial. (26)

TRATAMIENTO DE AGUA



TRATAMIENTO DE AGUA

FILTRACIÓN:

Consiste en hacer pasar el agua a través de lechos especiales compuestos de arena en donde se utilizan tres sistemas de filtración:

- a.- **FILTRO LENTO:** Constituido por estanques que tienen una capa de arena de 60 cm. a 1 m. de espesor, debajo de está hay otra capa de ripio de 40 cm., el agua pasa de la superficie al fondo, donde es recogida por tubos que la llevan a estanques de almacenamiento.
- b.- **FILTROS RÁPIDOS:** Su uso exige sedimentación y coagulación previa del agua, están compuestos por los mismos materiales que el filtro lento.
- c.- **FILTROS A PRESIÓN:** Se utilizan en pequeñas plantas de tratamiento. Se necesita coagulación previa del agua. (14)

SEDIMENTACIÓN:

Se retienen partículas grandes que tienden a precipitarse, se deja reposar el agua en estanques, puede durar horas, días, hasta meses.

CLARIFICACIÓN:

Se lleva acabo en tres procedimientos:

- a.- **COAGULACIÓN:** Se lleva acabo por medio de un agente químico, se coagulan las

partículas disueltas y se provoca la sedimentación.

b.- FLOCULACION: Algunas veces se adiciona un agente químico y luego se sedimenta.

c.- SEDIMENTACIÓN: Se deja reposar el agua en estanques.

SUAVIZACION:

*Eliminación de sales minerales por medio de agentes químicos, tratamiento con cal
sosa se eliminan sulfatos, carbonatos, con zeolitas que son silicatos complejos de sodio,
aluminio y fierro.*

AEREACION:

*Tiene por objeto la eliminación de gases indeseables y ciertos olores que puede tener el
agua.*

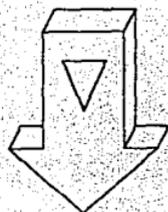
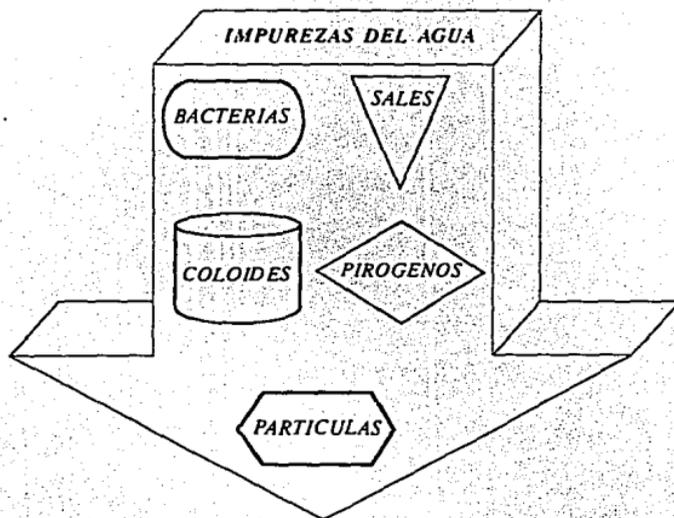
CLARIFICADOR:

*Produce considerable reducción de materias en suspensión incluyendo bacterias. Consiste
en dejar el agua quieta o hacerla pasar lentamente $\frac{1}{2}$ a $\frac{1}{2}$ cc. por segundo de velocidad.*
(24)

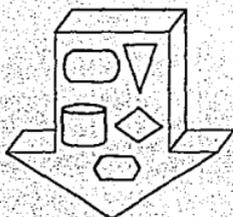
SISTEMAS DE PURIFICACION DE AGUA

PROCEDIMIENTO	DESCRIPCION	VENTAJAS	DESVENTAJAS
DEIONIZACION (D.I.)	EL AGUA ES PERCOLADA A TRAVES DE CAMAS O LECHOS SEPARADOS O MIXTOS DE RESINAS DE INTERCAMBIO ANIONICO Y CATIONICO. LAS RESINAS RETIENEN LOS ANIONES Y CATIONES Y LIBERAN HIDROGENO Y OH.	<ul style="list-style-type: none"> - RETIENE CON EFECTIVIDAD LOS ELEMENTOS INORGANICOS DISUELTOS; OPERATIVIDAD ECONOMICA. - LAS RESINAS SON REGENERABLES. 	<ul style="list-style-type: none"> - NO ES EFECTIVA PARA LA RETENCION DE PARTICULAS PIROGENICAS Y BACTERIAS. - PUEDE GENERARSE UNA CONTAMINACION EN LOS LECHOS DE RESINAS.
OSMOSIS INVERSA (O.I.)	EL AGUA ES SOMETIDA A UNA PRESION SUPERIOR A LA PRESION OSMOTICA. PASA POR LA MEMBRANA, EMERGIENDO COMO AGUA DE ALTA PUREZA, MIENTRAS LAS IMPUREZAS SE CONCENTRAN Y FLUYEN COMO DESHECHO.	<ul style="list-style-type: none"> - RETIENE CON EFECTIVIDAD LA MAYORIA DE LAS PARTICULAS, PIROGENOS, MICROORGANISMOS, COLOIDES Y SALES INORGANICAS DISUELTAS. - MANTENIMIENTO MINIMO. 	<ul style="list-style-type: none"> - LIMITADA REGENERACION. - CONSUMO DE AGUA (PERDIDA), RELATIVAMENTE ALTA EN COMPARACION CON OTROS METODOS DE PURIFICACION DE AGUA.
ULTRAFILTRACION (U.F.)	EL AGUA FLUYE TANGENCIALMENTE A TRAVES DE LAS MEMBRANAS QUE TIENEN UNA ALTA ASIMETRIA EN LA ESTRUCTURA DE LOS POROS. LA MEMBRANA ES SUFICIENTEMENTE HERMETICA PARA RETENER LOS CONTAMINANTES Y MACROMOLECULAS EN SU SUPERFICIE. EL TAMAÑO DEL PORO ES DE 1 A 3 NANOMETROS.	<ul style="list-style-type: none"> - RETIENE CON EFECTIVIDAD PARTICULAS, PIROGENOS, MICROORGANISMOS Y COLOIDES. - ALTA CALIDAD DE AGUA CON CONSUMO MINIMO DE ENERGIA. - ES REGENERABLE. 	<ul style="list-style-type: none"> - NO RETIENE SALES INORGANICAS DISUELTAS.
FILTRACION (F)	EL AGUA ES FORZADA A PASAR A TRAVES DE LA MEMBRANA FILTRANTE, CON POROS DE DIAMETRO DEFINIDO, RETENIENDO LAS PARTICULAS DE MAYOR TAMAÑO CON RESPECTO A LOS POROS, EN LA SUPERFICIE DE LA MEMBRANA, CONTRIBUYENDO A LA RETENCION DE ALGUNAS PARTICULAS DE MENOR TAMAÑO. EL TAMAÑO DEL PORO ES 0.22 MICRAS.	<ul style="list-style-type: none"> - RETENCION ABSOLUTA DE PARTICULAS Y MICROORGANISMOS MAYORES QUE EL TAMAÑO DE LOS POROS. - REQUIERE MANTENIMIENTO MINIMO. 	<ul style="list-style-type: none"> - NO REGENERABLE. - NO RETIENE SALES INORGANICAS DISUELTAS, PIROGENOS Y TODOS LOS COLOIDES.
DESTILACION (D)	EL AGUA ES CALENTADA HASTA EBULLICION CONVIRTIENDOSE EN VAPOR QUE LUEGO ES CONDENSADO Y RECIBIDO EN UN COLECTOR. LOS CONTAMINANTES REMANENTES EN EL LIQUIDO ORIGINAL SE ELIMINAN.	<ul style="list-style-type: none"> - ELIMINA TODO TIPO DE CONTAMINANTES. - REQUIERE UNA INVERSION DE CAPITAL INICIAL. - ES DE USO CONTINUO. 	<ul style="list-style-type: none"> - ALGUNOS CONTAMINANTES SON ARRASTRADOS EN EL CONDENSADO. - MANTENIMIENTO CUIDADOSO PARA PRESERVAR LA PUREZA Y GRAN CONSUMO DE ENERGIA.

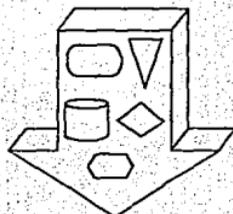
COMPARACION DE LOS DISTINTOS SISTEMAS DE PURIFICACION DE AGUA



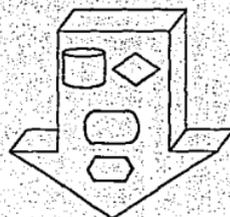
D.I.



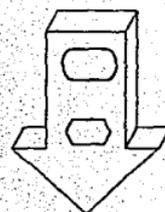
O.I.



D.



U.F.



F.

OBTENCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE AGUA

Las características fundamentales que determinan la calidad del agua son:

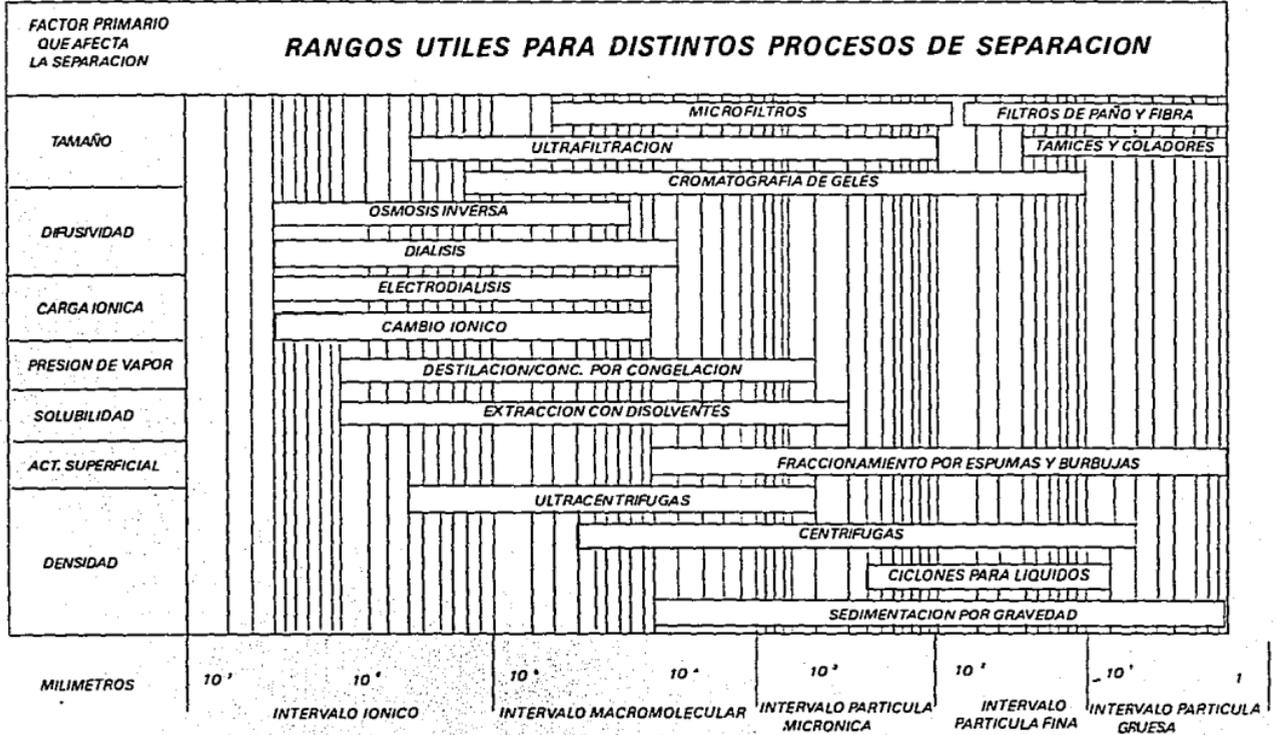
- *Contenido de sólidos totales*
- *Contenido de microorganismos.*

En las áreas rurales las fuentes de obtención usuales son aguas sin tratamiento previo, que pueden encontrarse superficialmente en lagos, ríos, etc., o bien en forma subterránea en corrientes freáticas o profundas. Los contaminantes comúnmente encontrados en las aguas no tratadas son:

- *Partículas en suspensión (orgánicas e inorgánicas)*
- *Sales alcalinas*
- *Metales pesados*
- *Gases disueltos*
- *Residuos de procesos industriales (detergentes, etc.)*
- *Microorganismos*

en las áreas urbanas la fuente de abastecimiento será la red de agua potable. Esta agua por ser resultado de tratamientos previos de purificación generalmente no contiene sales tóxicas, ni metales pesados en cantidades significativas, no tiene color, olor ni sabor desagradable, la carga microbiana total es generalmente baja y no contiene microorganismos coliformes.

En el agua almacenada por largo tiempo los microorganismos se reproducen rápidamente, en tanques de almacenamiento para uso farmacéutico, el movimiento continuo contribuye a mantener un bajo contenido microbiano. (6)



Para lograr la purificación del agua se emplean varios métodos mismos que se describen a continuación:

- * Filtración*
- * Desmineralización*
- * Osmosis Inversa*
- * Destilación*

FILTRACIÓN

Los medios filtrantes se clasifican de manera general en dos clases:

- De profundidad y*
- De superficie.*

Los filtros de profundidad están constituidos por una matriz de esférulas o de fibras orientadas al azar, unidas, comprimidas o entretejidas para formar una masa sinuosa de canales de flujo.

Los distintos tipos de medios filtrantes son Arena, grava, tierra de diatomeas (Diatomaceas), porcelana, fibra de vidrio, algodón, etc.

La ventaja fundamental de este tipo de filtros consiste en su gran capacidad de retención de partículas, tanto en su superficie como a lo largo de los canales de la matriz.

Sus desventajas mas notables son:

- 1.- Migración del medio filtrante debido a la estructura discontinua de las fibras o*

esférulas que lo forman, los fragmentos desprendidos se incorporan al filtrado.

2.- Contaminación microbiana en los canales de la matriz.

3.- No tiene una dimensión de poro definido, por lo cual no es posible una retención cuantitativa de partículas.

4.- Retienen un gran volumen del líquido en filtración.

Los filtros de superficie consisten en una estructura de malla rígida, uniforme y continua, que retiene a las partículas en su superficie, separándolas del líquido que las contiene. Cada poro constituye un canal continuo, que comunica la superficie superior con la inferior del filtro.

Entre los diferentes tipos están: Malla metálica, vidrio poroso, malla de dacrón, polímeros sintéticos, etc.. La uniformidad en la dimensión de los poros permite predecir con certeza el tamaño de la mayor partícula que puede pasar a través del filtro.

Las ventajas de este tipo de filtro son:

1.- No hay migración del medio filtrante porque su estructura es continua.

2.- Su retención es cuantitativa para un tamaño de partícula determinado.

3.- No se afecta significativamente por variaciones en la velocidad o en la presión del flujo.

4.- Generalmente no se presenta desarrollo microbiano.

5.- Retiene muy poco volumen del líquido en filtración.

Su principal desventaja es la baja capacidad de carga de partículas, ya que la retención se limita a la superficie superior del filtro. (6)

DESMINERALIZACION

· Actualmente, los intercambiadores iónicos de uso común están constituidos por resinas, sintéticas, que son polímeros tridimensionales, insolubles, con un grupo polar no difusible, unido a un ión difusible. Cuando las resinas se suspenden en un líquido ionizante, por ejemplo agua, se produce un intercambio entre los iones de la resina y los iones del mismo signo que se encuentren suspendidos en el líquido.

El intercambio iónico es una reacción reversible que involucra cantidades químicamente equivalentes. Cuando se satura la capacidad de intercambio del adsorbente sólido se debe efectuar un tratamiento de regeneración o reactivación con una solución que contenga el ión inicialmente presente en el adsorbente. Un exceso constante de este ión durante la etapa de regeneración provocara que el equilibrio de la reacción se revierta llevando a la resina a su condición inicial.

Las resinas se presentan en forma comercial en columnas de intercambio iónico.

Estas consisten en tanques cilíndricos verticales, de acero al carbón o inoxidable, recubiertas internamente con hule natural o polímeros sintéticos.

Disponen de distribuidores en la parte superior e inferior, el lecho de la resina granular descansa sobre la malla del distribuidor del fondo de la columna.

Cuando se satura la capacidad de intercambio de la resina se debe proceder a la regeneración de la misma. La frecuencia de las regeneraciones debe fijarse en la práctica

de acuerdo con el consumo programado de agua desmineralizada, la calidad del agua de alimentación y la capacidad del intercambio de las resinas.

La función de las columnas de intercambio iónico es eliminar la dureza causada por los iones presentes en el agua. Los cationes más comunes que dan esta dureza al agua son: Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , Fe^{2+} y Mn^{2+} .

Los aniones más frecuentes son: HCO_3^- , SO_4^{2-} , Cl^- , NO_3^- y Silice (SiO_2).

FUNCIONAMIENTO

Cuando el agua que contiene iones pasa a través de la columna, la resina retiene los cationes y el efluente llevará los ácidos correspondientes al pasar el efluente a través de la resina aniónica son retenidos los aniones de los ácidos, obteniéndose agua libre de iones contaminantes, aunque con gases disueltos. El período de saturación de las resinas de intercambio iónico depende del contenido salino del agua de alimentación y se puede controlar por medio de un conductímetro, que registra en forma permanente la conductividad del agua desmineralizada.

El conductímetro puede estar conectado a una alarma luminosa o sonora que indicará el momento en que se alcanza el nivel mínimo de conductividad prefijada.

REGENERACIÓN

Su objetivo es desplazar a los iones capturados por las resinas, sustituyéndolos por el

ión originalmente presente en ellas.

Las resinas catiónicas se regeneran con soluciones de ácido clorhídrico ó ácido sulfúrico. Las resinas aniónicas se reactivan con soluciones de hidróxido de sodio.

Como medidas generales para obtener un mejor funcionamiento de las resinas y durante un mayor tiempo, se pueden mencionar:

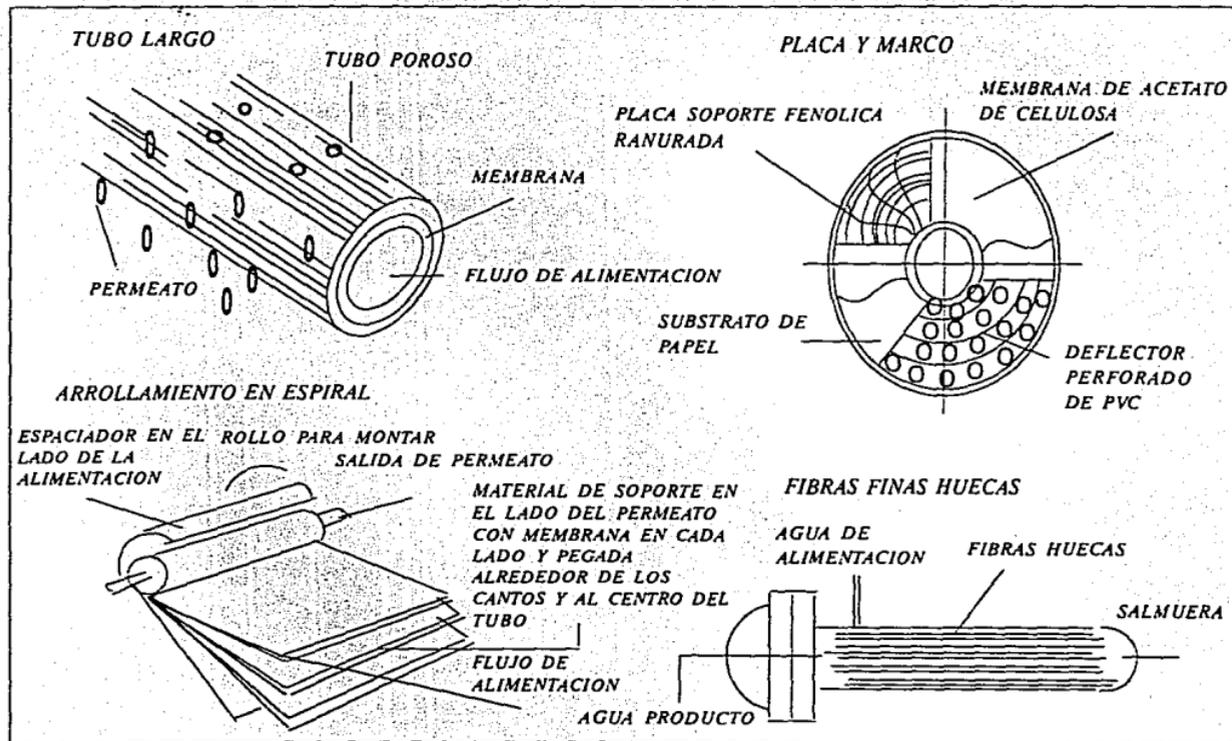
- Asegurar que las resinas se distribuyan homogéneamente evitando la formación de canales, de esta forma el agua fluye a una velocidad uniforme y a través de toda la masa de resina. La presencia excesiva de gases en el agua de alimentación puede provocar la formación de canales.*
- Eliminar las incrustaciones que a veces se forman cubriendo las resinas.*
- Evitar la presencia de cloro, ozono u otros oxidantes que degradan a las resinas.*
- Controlar la temperatura de operación ya que a temperaturas mayores de 40°C se acorta la vida útil de las resinas.*
- Vigilar las condiciones microbiológicas de los lechos de resinas, ya que son susceptibles de contaminación microbiana. Una vez que los microorganismos se depositan en las columnas de intercambio iónico, el desarrollo microbiano aumenta rápidamente. (6)*

OSMOSIS INVERSA

El proceso de ósmosis inversa usa membranas de fibra hueca de acetato de celulosa semipermeable o enrolladas en espiral para separar sólidos disueltos, materia orgánica, pirógenos, material coloidal y bacterias de agua. El agua potable bajo presión entre 65 a 400 psi., es obligada a pasar a través de la membrana obteniéndose una agua purificada con retención de las impurezas que fluyen como desecho.

La ósmosis inversa es capaz de remover entre el 90 - 98% del total de sólidos disueltos, 99% de la materia orgánica incluyendo pirógenos y el 99% de todas las bacterias. (6)

DISEÑO DE MODELOS DE OSMOSIS INVERSA



DESTILACIÓN

La obtención de agua destilada para uso farmacéutico debe utilizar como materia prima agua que previamente se ha filtrado y desmineralizado, lo cual mejora la calidad del destilado y reduce la frecuencia de la limpieza requerida en el sistema de destilación misma que es necesaria para remover depósitos insolubles en las superficies de contacto entre el agua y el equipo. La eliminación previa de sales es esencial, ya que al hervir el agua, tanto el aire disuelto como el vapor de agua formaran aerosoles con sales disueltas, que en forma de micelas viajaran del sistema y se recogerán en el destilado constituyendo una contaminación.

De manera general, un destilador consiste: de un evaporador, una fuente de calor, una cámara de reflujo sobre el evaporador y un condensador.

Es claro que las características específicas de construcción de un destilador, así como sus especificaciones de proceso, determinaran la calidad del destilado obtenido, entre los factores básicos se pueden mencionar los siguientes:

- Tamaño del evaporador, debe ser suficiente para permitir una velocidad de vapor baja, con el fin de reducir el atrapamiento de agua líquida, ya sea en forma de capa sobre burbujas de vapor o como microgotas.*
- Las superficies de condensación (baffles o deflectores), de un destilador, así como sus especificaciones de proceso determinan la efectividad del flujo y deben diseñarse de acuerdo con la velocidad de vapor óptima para interceptar*

efectivamente las gotas de agua.

- *El drenaje frecuente, de los residuos del destilado durante la operación y al final de un ciclo de uso, reducirá el depósito de corrosión en el evaporador.*
- *Usualmente la fuente de calor más económica es el vapor sin embargo, para destiladores pequeños pueden ser más prácticos los sistemas eléctricos o de gas.*
- *La salida del condensador del destilador debe conectarse directamente y herméticamente al tanque de almacenamiento.*
- *La ventilación para permitir los cambios de presión durante el llenado y vaciado del tanque, deben ser a través de un filtro que impida el paso de microorganismos y partículas contaminantes.*

Para equipos de destilación cuyo diseño es cuantitativo es esencial el conocimiento del equilibrio vapor - líquido. (6)

CONCEPTOS BÁSICOS QUE HAY QUE CONOCER EN LA DESTILACIÓN

- *Regla de fases de Gibbs (equilibrio entre fases).*
- *Presión de vapor y volatilidad.*
- *Temperatura de ebullición.*

Y para mezclas:

- Volatilidad.
- Punto de burbuja.
- Punto de rocío.
- Fracción evaporada. (15)

REGLA DE FASES DE GIBBS

La aplicación de la regla de fases, a sistemas binarios, de dos fases, nos da dos grados de libertad. La presión del sistema es generalmente fijada por las consideraciones de diseño, por lo que bastará especificar otra variable adicional para que el sistema quede muy bien definido:

$G = \text{Grados de libertad}$

$$G = C - F + 2 \quad C = \text{Componentes}$$

$F = \text{Fases}$

RELACIONES DE EQUILIBRIO

Para mezclas binarias de comportamiento ideal, por aplicación de las leyes de Raoult y Dalton, puede definirse una constante de equilibrio K , según la ecuación:

(1) $K = \text{volatilidad o cte. de equilibrio}$

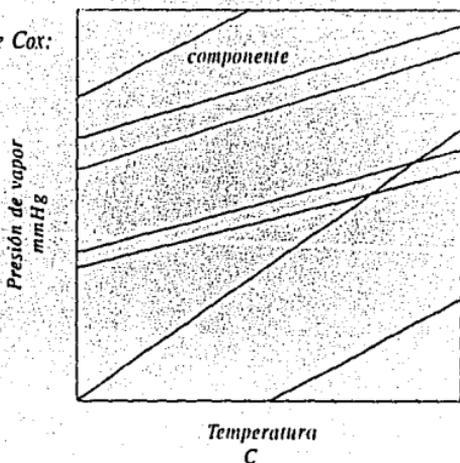
$$K = \frac{y}{x} = \frac{P_a}{P_T x} = \frac{P_a^\circ x}{P_T x} = \frac{P_a^\circ}{P_T}$$

La presión de vapor P^o puede calcularse por medio de la ecuación de Antoine, o bien por medio del diagrama de Cox.

Ecuación de Antoine:

$$\log P^o_i = A_i - \frac{B_i}{C_i + T} \quad \begin{array}{l} A, B, C = \text{Ctes. de Antoine} \\ T = \text{Temperatura} \end{array}$$

Diagrama de Cox:



En este diagrama con la temperatura en $^{\circ}\text{C}$ subimos hasta el componente deseado y leemos la presión de vapor hacia la izquierda.

$$P^o = P_T \text{ Punto de ebullición} \quad P_T = P_a + P_b \text{ (ley de Dalton)}$$

$$P_T = \text{Presión total} \quad P_a, P_b = \text{Presión parcial}$$

$$P_a = P_a^0 X_a \text{ (ley de Raoult)}$$

$$P_a^0 = \text{Presión de vapor}$$

$$X_a = \text{Concentración de a en la fase pesada (15)}$$

Para mezclas reales de comportamiento no ideal habrá que introducir factores de corrección en la ecuación (1), (coeficiente de actividad en la fase líquida y coeficiente de fugacidad en la fase vapor) factores que se podrán calcular por medio de técnicas vistas en termodinámica, recurriendo a coeficientes de compresibilidad o ecuaciones de estado, o bien por aplicación del principio de los estados correspondientes. (10)

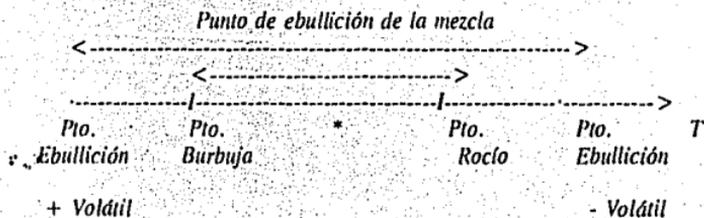
TEMPERATURA DE EBULLICIÓN

Punto de ebullición: Temperatura en la cual la presión de vapor del componente o sustancia pura se iguala a la presión que está sometida.

Punto de ebullición normal: Temperatura en la cual la presión de vapor es igual a 1 atm.

Punto de burbuja: Momento en que escapa una gota de vapor (GAS).

Punto de rocío: Es la temperatura a la cual una mezcla se somete a un proceso de enfriamiento y aparece la primera gota de líquido.



▪ Existencia de dos fases o trayectoria de equilibrio: $y_i = K_i \cdot x_i$

Para punto de burbuja conozco x_i y para punto de rocío conozco y_i (25)

FRACCIÓN EVAPORADA

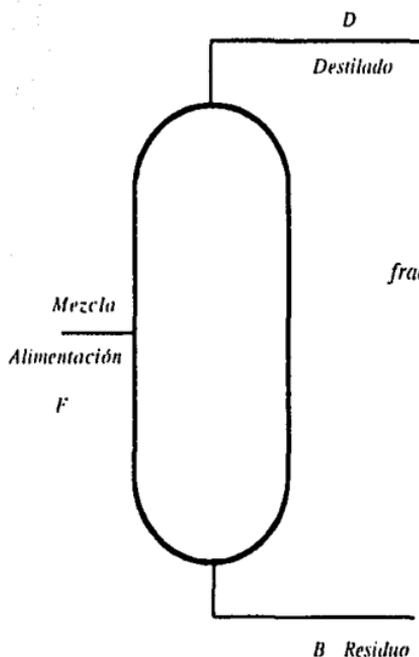
$$f = D/F$$

f = fracción evaporada

D = destilado

F = alimentación

B = residuo



fracción líquida residual

$$1 - f = B/F$$

(15)

TIPOS DE DESTILACIÓN

a) Simple

b) Por arrastre {
Continua
Intermitente
Torre a contracorriente

c) Mezcla binaria {
Flash
Intermitente
Rectificación

d) Mezcla multicomponente {
Flash
Intermitente
Rectificación

DESTILACIÓN SIMPLE

Consiste en la vaporización parcial de una mezcla con producción de vapor más rico en componentes volátiles que la mezcla líquida inicial.

Generalmente se parte de una solución en la que están presentes varios componentes de los cuales, uno es el volátil en las condiciones en que se efectúa la operación.

Las formas para efectuar destilación simple son:

a) al vacío, bajando la presión (P_1)

b) por arrastre de vapor. (23)

DESTILACIÓN AL VACÍO

Consiste en disminuir la temperatura de ebullición y llevar a valores muy bajos el tiempo de exposición de los materiales termosensibles, generalmente sustancias orgánicas, de modo de asegurar su estabilidad.

Este tipo de destilación exige como es de imaginar, equipos auxiliares para obtener y mantener el vacío necesario y en razón del incremento de los flujos volumétricos, lleva a dimensiones mayores por lo que su utilización debe estar plenamente justificada. (10)

DESTILACIÓN POR ARRASTRE DE VAPOR

Mecanismo mediante el cual se reduce la presión de trabajo del sistema con el uso del agua, vapor saturado o sobrecalentado.

Existen tres casos:

1.- Si en una fase pesada hay un volátil y un no volátil, agregamos agua y destilamos por arrastre de vapor.

Tenemos tres fases: vapor - líquido - líquido.

2.- Metiendo vapor saturado directamente en el destilador (como material de arrastre), este vapor sirve como fuente de calor (+Q).

Tenemos tres fases: líquido - líquido - vapor.

3.- Metiendo vapor sobrecalentado directamente al destilador, sirve solamente como

material de arrastre y el calor se suministra con un serpentín.

Tenemos dos fases: líquido - vapor.

FORMAS O TIPOS DE DESTILACIÓN POR ARRASTRE

DESTILACIÓN CONTINUA

Consiste en alimentar continuamente la mezcla de productos al destilador.

DESTILACIÓN A CONTRACORRIENTE (TORRE)

Es una forma de efectuar la destilación por agitación en una torre a contracorriente y en la cual hay una fuente térmica, y un cabezal de vapor de arrastre.

DESTILACIÓN INTERMITENTE

Consiste en alimentar en intervalos de tiempo la mezcla de productos al destilador. (15)

FORMAS O TIPOS DE DESTILACIÓN POR MEZCLA BINARIA

DESTILACION FLASH

Consiste en la vaporización súbita de una fracción definida de un líquido en tal forma que el vapor que se produce se encuentra en equilibrio con el líquido residual, separándose el vapor del líquido, para después condensarlo. (23)

Para esta destilación se utiliza el equilibrio vapor - líquido el cual se puede utilizar de 12 maneras diferentes. Los más utilizados son:

1.- t vs. x $y = \text{cte.}$

2.- t vs. x $P = \text{cte.}$

3.- y vs. x $P = \text{cte.}$

4.- y, x vs. t $P = \text{cte.}$

donde: t = temperatura

y, x = composiciones

P = Presión

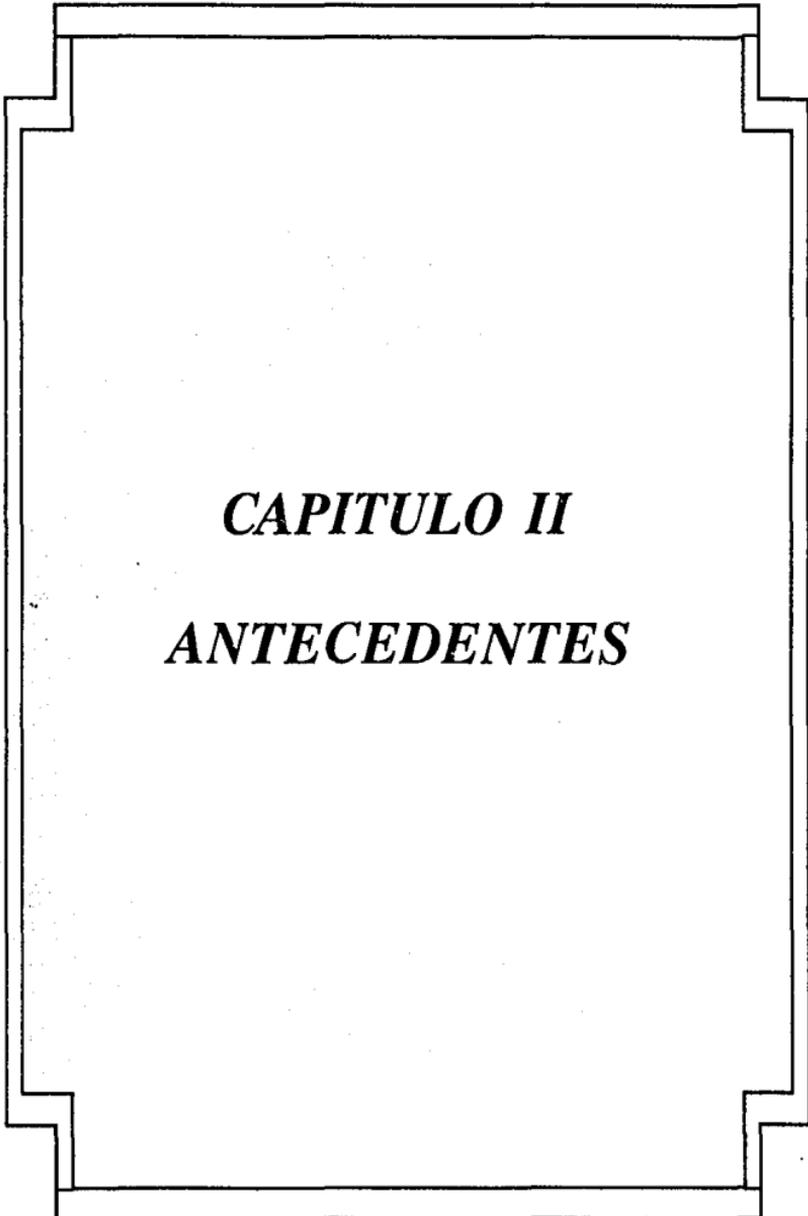
DESTILACIÓN DIFERENCIAL

A una cierta carga líquida la calentamos en un calderín y los vapores formados son continuamente retirados y condensados para constituir un destilado que se acumula en un recipiente. A medida que el proceso continúa, el líquido residual se va empobreciendo en componentes volátiles, dando lugar a vapores cada vez más pobres. El destilado recogido va ir diluyéndose desde un valor máximo inicial hasta un valor final que dependerá de la proporción de carga original que se haya vaporizado. Si el calentamiento se realiza en forma lenta está en equilibrio con el líquido residual, pero cambiando continuamente de composición.

De las destilaciones antes mencionadas la más utilizada es la de tipo simple:

- intercambiador de calor

- *evaporador*
- *precalentador*
- *condensador*
- *sistema de drenado*
- *flujo de agua de enfriamiento*
- *controles efectivos. (10)*



CAPITULO II
ANTECEDENTES

TIPOS DE AGUA

Se clasifican en diferentes tipos de agua que en general presentan las características indicadas en la tabla siguiente. De ellas el agua purificada presenta un material empleado como ingrediente, mientras que las demás representan en sí, preparados farmacéuticos. (28), (33)

AGUA POTABLE

Se considera agua potable o agua apta para consumo humano, toda aquella cuya ingestión no cause efectos nocivos a la salud, cuando se encuentra libre de gérmenes patógenos y de sustancias tóxicas. (27)

AGUA DESMINERALIZADA

Es aquella que tiene una concentración muy baja de sólidos disueltos, se obtiene al hacerla pasar por lechos de resinas intercambiadoras. Se utiliza en muchos procesos industriales tales como:

- calderas a elevada presión,*
- intercambiadores de calor que utilizan materiales críticos,*
- ciertas operaciones de lavado,*
- procesos electrónicos,*
- procesos farmacéuticos. (32)*

AGUA PURIFICADA

Líquido transparente, incoloro e inodoro que no contiene sustancias que le hayan sido añadidas, puede ser obtenida por destilación, osmosis inversa, intercambio iónico u otro método apropiado.

AGUA INYECTABLE

Líquido transparente, incoloro e inodoro que ha sido esterilizada, esta libre de pirógenos y no se le han agregado agentes antimicrobianos u otras sustancias.

AGUA DE ALTA PUREZA (REACTIVO)

Este tipo de agua posee una conductividad a 25°C no > 0.151 mhos/cm., se encuentra exenta de cobre, cumple con los requisitos de metales pesados para agua purificada.
(28), (33)

TIPOS DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO

TIPO	METODO DE PREPARACION	LIBRE ** DE PIROGENOS	CARGA MICROBIANA	AGENTE BACTERIOS-TATICO	EMPAQUE	USO
AGUA POTABLE	LLUVIA, POZOS, RED MUNICIPAL, MANANTIALES	NO	50,000 UFC/100 ml 20,000 UFC/100 ml 0 COLIFORMES	NO	TUBERIA DE RED MUNICIPAL	DOMESTICO, INDUSTRIAL, ETC
AGUA DEIONIZADA	METODOS DE INTERCAMBIO IONICO	NO	800 UFC/100 ml 0 COLIFORMES	NO	TANQUE DE ACERO INOXIDABLE 316	PROCESOS FARMACEUTICOS
AGUA PURIFICADA	DESTILACION, INTERCAMBIO IONICO U OSMOSIS INVERSA	NO	NO MAS DE 800 UFC/100 ml. (MESOFILOS AEROBIOS NO PATOGENOS)	NO	RECIPIENTES HERMETICOS	DISOLVENTE FARMACEUTICO
AGUA FAB. INYECTABLES	DESTILACION U OSMOSIS INVERSA	SI	NO MAS DE 50 UFC/100 ml. (MESOFILOS AEROBIOS NO PATOGENOS)	NO	USAR INMEDIATAMENTE O ALMACENAR EN CONDICIONES QUE CONSERVEN SUS CARACTERISTICAS	MANUF. PRODUCTOS PARENTERALES QUE SERAN ESTERILIZADOS
AGUA INYECTABLE	DESTILACION U OSMOSIS INVERSA, ESTERILIZACION Y EMPAQUE	SI	CUMPLE CON LA PRUEBA DE ESTERILIDAD MGA 0381	NO	RECIPIENTES DE DOSIS UNICA	DISOLV. DISPERSANTE Y DILUCION DE SOLIDOS ESTERILES EN COND. ASEPTICAS
AGUA BACTERIOSTATICA INYECTABLE	DESTILACION U OSMOSIS INVERSA, ADICIONADA DE AGENTES BACTERIOSTATICOS, ESTERILIZACION Y EMPAQUE.	SI	CUMPLE CON LA PRUEBA DE ESTERILIDAD MGA 0381	SI	RECIPIENTE DE DOSIS MULTIPLE	DISOLVENTE ESTERIL

* NO ADECUADA PARA ADMON. I.V. A MENOS QUE SEA ISOTONICA

** AUSENCIA DE ENDOTOXINAS CAPACES DE PROVOCAR UNA REACCION FIEBRIL

MONITOREO DEL SISTEMA DE AGUA

Los pasos a seguir para establecer un programa de monitoreo del sistema de agua debemos considerar los siguientes parámetros:

- *Recolección de información: Se requiere de toda la información sobre las condiciones que afectan la calidad del agua y sus variaciones, así como la calidad del agua según el uso. Además de la recolección de todos los datos analíticos, para ayudar en la evaluación de las variaciones de la calidad del agua en cada estación.*
- *Evaluación de necesidades: Es necesario distinguir cuales son los parámetros de mayor importancia en el área, considerando los usos del agua y los niveles a los cuales estos interfieren con usos existentes o propuestos.*
- *Estudios preliminares: Determinar la calidad del agua existente y sus características de variabilidad y en particular las concentraciones y variaciones de los parámetros de mayor importancia.*
- *Determinación de la frecuencia de muestreo: Con toda la información obtenida será posible ahora confirmar la relativa importancia de los diferentes parámetros y fijar los márgenes que existen entre el nivel presente y el nivel crítico.*
- *Tipos de muestras: Las muestras de agua pueden ser de dos tipos, simple o compuesta.*

MUESTRA SIMPLE: Es aquella muestra individual tomada en un período corto.

MUESTRA COMPUESTA: Es aquella en que se mezclan muestras simples para formar muestras compuestas.

- **Métodos de muestreo:** Las muestra para análisis microbiológico deberán ser tomadas por personal especializado, empleando equipo estéril, transportando las muestras al laboratorio de control de calidad de inmediato y deberán ser sembradas en un período no mayor de una hora después de que fueron muestreadas. Si por alguna causa no es posible sembrar las muestras de inmediato, estas se conservaran en refrigeración.

Las muestras para análisis fisicoquímico deberán ser conservadas en envases herméticamente cerrados.

- **Procedimientos estándar de operación:** Para todas las actividades involucradas es indispensable elaborar procedimientos estándar de operación.

PROBLEMAS COMUNES EN EL SISTEMA DE AGUA

- 1.- Falta de definición de los requerimientos de calidad en cada etapa del proceso.
- 2.- Falta de un programa de muestreo.
- 3.- No contar con procedimientos estándar de operación para: operación de rutina, limpieza, sanitización, mantenimiento.
- 4.- Falta definición del sistema (integral).

5.- *Personal no entrenado.*

6.- *Equipo no adecuado para operaciones farmacéuticas.*

7.- *Modificaciones no justificadas (filtros, U.V., etc.)*

MUESTRAS DE AGUA NO DESTILADA

MUESTRAS ESPECIALES

1.- *Antes de utilizar pozos, filtros de carbón, suavizantes, deionizadores y tanques de almacenamiento: tome muestras por tres días consecutivos. El equipo se podrá usar si cumple con los límites y criterios de evaluación.*

2.- *Los pozos, filtros de arena, filtros de carbón, suavizantes, deionizadores y tanques de almacenamiento que no sean utilizados por un período excedente de tres días se deberá muestrear dentro de las 24 hrs. siguientes después que la unidad sea puesta en servicio. (1)*

3.- *Los filtros de arena, de carbón, suavizantes y deionizadores que ha recibido mantenimiento que pudiera afectar las bases, además de las corrientes o recargado se deberán checar dentro de las 24 hrs. siguientes de que la unidad sea puesta en servicio. (1)*

4.- *Si las bases de los filtros de arena, suavizadores y deionizadores se reemplazan la fuente debe ser muestreada por tres días consecutivos empleando dentro de las 24 hrs. después de que la unidad se ha puesto en servicio. (1)*

5.- Antes de que los nuevos esterilizadores se utilicen en producción, las tres muestras de agua enfriadora que se tomen deberán cumplir con las especificaciones establecidas.

NOTA: (1) Haga una tinción de Gram de colonias representativas de cada muestra.

PROGRAMA DE MUESTREO DE SISTEMAS DE AGUA

LOCALIZACION DEL PUNTO DE MUESTREO	COMPONENTE	FRECUENCIA DE OPERACION	COMENTARIOS
AGUA CRUDA (POTABLE)	MICROBIOLOGICO	DIARIA	REVISAR JUNTOS PARA DETERMINAR TIEMPO DE CONTACTO.
	CLORO RESIDUAL	DIARIA	
	QUIMICOS TDS	SEMANAL	PRUEBAS DE BAJO COSTO, RAPIDAS.
	TOTALMENTE QUIMICOS	6 MESES
	pH	DEPENDE DEL EQUIPO, USO.
FILTRO DE ARENA	MICROBIOLOGICO	DIARIA
	CLORO RESIDUAL	SEMANAL

PROGRAMA DE MUESTREO DE SISTEMAS DE AGUA

LOCALIZACION DEL PUNTO DE MUESTREO	COMPONENTE	FRECUENCIA DE OPERACION	COMENTARIOS
FILTRO DE CARBON	MICROBIOLOGICO	DIARIA	*****
	CLORO RESIDUAL	SEMANTAL	*****
EQUIPO DE DEIONIZACION	CONDUCTIVIDAD	CONTINUA	*****
	SOLIDOS TOTALES FNEUM	DIARIA	DEPENDE DEL USO DE ESTA AGUA
	pH	DIARIA	DEPENDE DEL USO DE ESTA AGUA
	MICROBIOLOGICO	DIARIA	*****
	PIROGENOS	SEMANTAL	DEPENDE DEL USO DE ESTA AGUA
	SILICE COLOIDAL Y DISUELTO	SEMANTAL	DEPENDE DEL USO DE ESTA AGUA
	ANALISIS DE RESINA	6 MESES	*****

PROGRAMA DE MUESTREO DE SISTEMAS DE AGUA

LOCALIZACION DEL PUNTO DE MUESTREO	COMPONENTE	FRECUENCIA DE OPERACION	COMENTARIOS
EQUIPO DE DESTILACION (AGUA FARMACOPEICA PARA INYECCION)	MICROBIOLOGICO	DIARIA
	pH	DIARIA
	PIROGENOS	DIARIA
	CONDUCTIVIDAD	CONTINUA	ENTRADAS Y SALIDAS
	QUIMICOS	DIARIA
	CONDENSADOS	SEMANAL
	PARTICULAS	SEMANAL

PROGRAMA DE MUESTREO DE SISTEMAS DE AGUA

LOCALIZACION DEL PUNTO DE MUESTREO	COMPONENTE	FRECUENCIA DE OPERACION	COMENTARIOS
EQUIPO DE OSMOSIS INVERSA	MICROBIOLOGICO	DIARIA	*****
	pH	CONTINUA	CRITICA EN ALGUNOS EQUIPOS
	COLOR RESIDUAL	CONTINUA	CRITICA EN ALGUNOS EQUIPOS
	PIROGENOS	DIARIA	DEPENDE DEL USO
	CONDUCTIVIDAD	CONTINUA	*****
	QUIMICOS	DIARIA	DEPENDE DEL USO
	PUREZA DEL AGUA DE ALIMENTACION	DIARIA	CRITICA EN ALGUNOS EQUIPOS

PROGRAMA DE MUESTREO DE SISTEMAS DE AGUA

<i>LOCALIZACION DEL PUNTO DE MUESTREO</i>	<i>COMPONENTE</i>	<i>FRECUENCIA DE OPERACION</i>	<i>COMENTARIOS</i>
<i>ALMACENAMIENTO</i>	<i>MICROBIOLOGICO</i>	<i>DIARIA</i>	<i>.....</i>
	<i>pH</i>	<i>DIARIA</i>	<i>.....</i>
	<i>PIROGENOS</i>	<i>DIARIA</i>	<i>.....</i>
	<i>QUIMICOS</i>	<i>DIARIA</i>	<i>.....</i>

(6), (29)

ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL AGUA

GENERALIDADES

Los microorganismos que habitan en el cuerpo humano incluyen bacterias, virus y protozoarios. Dichos organismos por lo general crecen en las vías intestinales y salen del cuerpo por las heces. La contaminación fecal de los suministros de agua pueden ocurrir entonces, y si el agua no se trata de un modo adecuado, los patógenos entran en un nuevo huésped cuando este consume el agua. Debido a que se consume agua en grandes cantidades, puede ser infecciosa aun si contiene solo un pequeño número de organismos patógenos. Estos se alojan en el intestino, crecen y originan infección y enfermedad.

Las bacterias son eliminadas del agua de manera eficaz en el proceso de purificación, así que nunca existirán en el agua de beber tratada adecuadamente.

Sin embargo una falla en los métodos de purificación del agua, la contaminación del agua en inundaciones, temblores y otros desastres o la contaminación cruzada de pipas de agua de líneas de alcantarillado con fugas en ocasiones originan epidemias. El agua que ha sido contaminada puede volverse potable hirviéndola por 5 o 10 min. o añadiéndole cloro.
(1), (17)

ORGANISMOS INDICADORES PARA ANÁLISIS DE AGUA

Aunque el agua se vea clara y pura puede estar contaminada con organismos patógenos incluyendo bacterias, virus y protozoarios.

Existen organismos que se relacionan con las vías intestinales y cuya presencia en el agua indica que ésta ha recibido contaminación de origen fecal.

El indicador más empleado es el grupo de organismos coliformes. Dicho grupo está definido en la bacteriología del agua como toda bacteria aeróbica y anaeróbica facultativa, gramnegativa, no formadora de esporas, en forma de bastón, que fermenta lactosa con formación de gas en 48 hrs. a 35°C. Esta es una definición operativa más que taxonómica y el grupo coliforme incluye una gran variedad de organismos, en su mayoría de origen intestinal.

Los organismos coliformes son casi siempre del grupo entérico bacteriano. El grupo incluye el organismo *Escherichia coli*, frecuentemente en el intestino, además del microorganismo *Klebsiella pneumoniae*, microorganismo intestinal menos común. La definición también abarca con frecuencia microorganismos de las especies *Enterobacter aerogenes* que no se asocian con el intestino.

El grupo coliforme es ideal como indicador debido a que es habitante común del tracto intestinal, tanto de los humanos como de los animales de sangre caliente.

Al excretarse al medio acuático, los organismos en su mayoría mueren pero no lo hacen tan rápidamente como las bacterias patógenas *Salmonella* y *Shigella*, y tanto los coliformes como los patógenos se comportan en forma similar durante los procesos de purificación del

agua. Es probable que si los coliformes se encuentran en el agua de beber, el agua ha recibido contaminación fecal y puede no ser segura. (1)

COLIFORMES TOTALES

Generalmente se refiere al genero *Escherichia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Klebsiella*. Todos ellos, excepto *Escherichia*, pueden existir en vida libre saprófita siendo un organismo intestinal.

COLIFORMES FECALES

Son primordialmente *Escherichia* y *Klebsiella* spp. Ellos son distinguibles de los coliformes fecales por la habilidad de fermentación de lactosa a temperaturas altas de 35°C, óptima para coliformes. Las temperaturas elevadas de $44.5^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ puede ser utilizada como la temperatura de selección específica de coliformes fecales originalmente. Muchos de los coliformes fecales pueden ser contados dentro de los organismos de los coliformes fecales.

PRUEBA COLIFORME

Existen dos tipos de procedimientos para la prueba coliforme, el número más probable (NMP) y el filtro de membrana (MF). El método NMP utiliza medio de cultivo líquido en tubos de prueba, y las muestras de agua analizada se añaden a los tubos de medio. En el

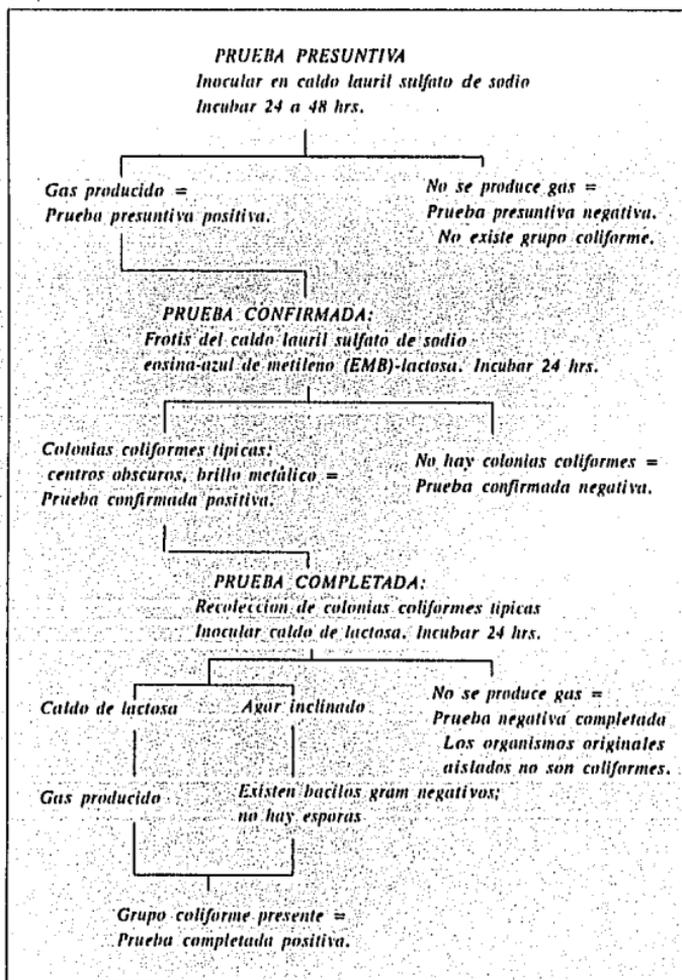
procedimiento MF, la muestra se pasa por un filtro de membrana estéril que elimina las bacterias, y el filtro se coloca entonces en un medio de cultivo para incubación. (5)

MÉTODO DEL NUMERO MAS PROBABLE (NMP)

Hay tres etapas en el procedimiento NMP: presuntiva, confirmada y completada. En la prueba presuntiva, una muestra de agua y sus diluciones son inoculadas en los tubos de un medio de caldo de lauril sulfato de sodio y se incuban por 24 a 48 hrs. a 35°C. Si se produce gas, la prueba se considera una prueba presuntiva positiva y se continúa con las otras etapas. Para la prueba confirmada, las muestras son pasadas de los tubos positivos en la dilución más alta a los platos que contienen un agar indicador especial, por lo general -agar de lactosa azul eosinmetileno (EMB)-. Puesto que los coliformes producen ácido a partir de lactosa, forman colonias de color muy oscuro y con brillo metálico, debido a una acumulación en condiciones ácidas de las tinciones eosina y azul de metileno en las colonias. La presencia de estas colonias se considera una prueba confirmada positiva. Para la prueba completada, las colonias típicas se recogen e inoculan en caldo de lactosa. Si se produce gas por incubación, se realizan pruebas adicionales para asegurar que el microorganismo así aislado es un bastón típico Gram negativo no esporulado y tiene ciertas propiedades características de coliformes. Si estas observaciones resultan satisfactorias, es una prueba completada positiva.

En los sistemas de agua bien regulados, los coliformes serán siempre negativos y así las pruebas confirmada y completada no tendrán que efectuarse. (1), (2), (17)

METODO ESTANDAR PARA DETECTAR COLIFORMES EN AGUA



MÉTODO POR FILTRO DE MEMBRANA

Al utilizar el método de filtro de membrana con agua de beber, deben filtrarse por lo menos 100 ml. de agua, aunque en los sistemas de agua limpia pueden filtrarse volúmenes mayores. Después de filtrar un volumen conocido de agua, el filtro es colocado en un medio de cultivo especial, (estos son selectivos e indicarán la presencia de coliformes). Se cuentan las colonias de coliformes y con este valor se determina el número de coliformes en la muestra de agua original.

El método de filtro de membrana permite la cuantificación de los coliformes en 1 día en lugar de los 3 a 4 días necesarios de otra manera, ya que las pruebas presuntivas, confirmada y completada, se combinan en una.

VENTAJAS DEL MÉTODO POR FILTRO DE MEMBRANA

- Rapidez en la obtención de resultados
- Ahorro de mano de obra, medios, material de vidrio y costo de los materiales.
- La muestra puede filtrarse *in situ* si se pone el filtro en un medio de transporte y envía por correo al laboratorio, evitando así retrasos en la recepción de la muestra.
- Pueden exponerse los organismos a medios de enriquecimiento muy fácilmente durante un corto tiempo y a una temperatura conveniente.

DESVENTAJAS DEL MÉTODO POR FILTRO DE MEMBRANA

- No hay indicación de formación de gas (algunas aguas contienen gran cantidad de

- organismos fermentadores de la lactosa sin producción de gas capaces de crecer en el medio).*
- *La filtración por membrana es inadecuada para aguas con mucha turbidez y bajos recuentos, porque el filtro llega a obturarse antes de que pase agua suficiente.*
 - *Cantidades grandes de organismos no coliformes, capaces de crecer en el medio, pueden interferir el crecimiento de los coliformes.*
 - *La filtración por membrana no funciona muy bien en muestras de agua con grandes cantidades de materia suspendida, sedimento, algas y bacterias, ya que interfieren tanto en la filtración como con el desarrollo de las colonias. (2), (5)*

DETERMINACIÓN DE PIROGENOS

PRUEBA DE LAL (LIMULUS AMEBOCYTE LYSATE)

GENERALIDADES

La palabra pirógeno proviene de las palabras griegas:

P_{yros} = fuego y G_{ene} = producir, engendrar;

por lo que el sentido literal es "productor de fuego". Este nombre se ha otorgado principalmente a un grupo de sustancias que son producidas por microorganismos y que provocan una alza en la temperatura corpórea del organismo infectado o huésped. (13)

PRUEBA DE LAL (LISADO DE AMEBOCITO DE LIMULUS)

La prueba consiste en la combinación de la muestra problema con el lisado de amebocitos, incubado a 37°C y verificando la evidencia de un coágulo. Es el método más sensible para detectar endotoxinas bacterianas. El origen de la prueba es la coagulación sanguínea por el *Limulus polyphemus* (cangrejo herradura), cuando éste está sujeto a invasión bacteriana. (13), (18)

ENDOTOXINAS

Son compuestos de alto peso molecular asociados con la parte externa de la membrana de bacterias Gram negativas y son los pirógenos de más importancia en la industria farmacéutica.

Actualmente existen cuatro endotoxinas que pueden ser usadas como estándares y provienen de:

Shigella dysenteriae,

Escherichia coli 0113; H:10:KO,

Escherichia coli 055:B5,

Salmonella equi (Novo Pyrexal)

El Novo Pyrexal está más purificado que las dos preparaciones de *E. coli*.

El contenido de ácidos grasos del lípido asociado es similar a *E. coli* 055:B5 y *S. abortus equi*. Este último contiene aproximadamente 20% más del lípido A asociado al ácido -3-hidroximirístico y debido a que éste es el responsable de la actividad biológica, se espera que el Novo Pyrexal sea más activo que los otros estándares.

Dada la semejanza en la composición química de *E. coli* y *E. coli* 055:B5, este último es un estándar primario potencial y *E. coli* puede considerarse como un excelente estándar secundario para pruebas de rutina con LAL. (13)

MÉTODOS DE LECTURA DE LA PRUEBA DE LAL

INVERSIÓN DEL TUBO A 180°

Una vez que la mezcla endotoxina - LAL es incubado a 37°C por una hora, el tubo se invierte y se considera positiva la prueba si se ha formado un gel firme. Esta prueba se puede hacer semicuantitativa usando diferentes concentraciones de endotoxina estándar,

donde la dilución más alta en la que se presenta la formación del gel es la que determina la concentración del problema:

$$\text{conc. del problema} = \text{conc. del estándar por factor de dilución (13)}$$

VENTAJAS DE LA PRUEBA DE LAL

- *Se puede utilizar en el diagnóstico de pacientes con bacterias asintomáticas.*
- *No se alteran los resultados por el uso de antibióticos.*
- *Es más barata que la prueba de conejos.*
- *Detecta la presencia de bacterias anaerobias Gram negativas.*
- *Detecta bacterias Gram negativas (Bacteriuria).*

DESVENTAJAS DE LA PRUEBA DE LAL

- *No detecta bacterias Gram positivas.*
- *No detecta levaduras.*
- *No provee información relativa a la identificación del microorganismo o de la presencia de una mezcla de bacterias.*
- *No da información sobre la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos.*
- *Detecta un bajo porcentaje de infecciones del tracto urinario, causado por bacterias Gram negativas. (18)*

PRUEBA DE REACCIÓN FEBRIL EN CONEJOS

Se basa en el registro de aumento de temperatura en el conejo, como respuesta a la presencia de agentes pirógenicos, principalmente endotoxinas, puesto que la reacción fisiológica del conejo a éstas es similar a la del hombre.

Se deben utilizar conejos de la misma variedad, del mismo sexo, adultos jóvenes, sanos de peso no menor a 1.5 kg., alimentados con una dieta completa, sin antibióticos. Se deben mantener los animales alojados en jaulas individuales en un local adyacente al cuarto en donde se lleva a cabo la prueba, con temperatura ambiente uniforme, de 20 a 23°C con una variación de 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 período no menor de 48 hrs. antes de volverlos a usar si la prueba fue negativa, y de 21 semanas si el conejo presento 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, controlarles la temperatura durante 3 días consecutivos antes de la prueba, realizando todos los pasos de una determinación de pirógenos.

Mantener los conejos en condiciones ambientales semejantes a las de las jaulas. Cuando menos 10 hrs. antes de la prueba, retirar el alimento de los animales, permitiéndoles solo el acceso de agua. Aislar los conejos que se van a emplear, registrar el paso y colocarlos en cepas individuales. Evitar ruido y cualquier factor que los excite. Determinar la

temperatura testigo de cada animal, tomando las lecturas cada 30 min., hasta que la variación no sea mayor a 0.2°C, la última es la temperatura testigo, la cual no debe variar en más de 1°C en la misma prueba, la temperatura control no debe ser mayor de 39.8°C o menor de 38.5°C. Inyectar la dosis previamente calentada a 37°C en la vena marginal de la oreja de 3 conejos tomar la temperatura a los 60, 120 y 180 min. después de la inyección.

Si algún 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 3 conejos no excede de 1.4°C, la muestra cumple con los requisitos para ausencia de pirógenos.

Si uno o dos animales muestran aumento de temperatura de 0.6°C o más o si la suma del incremento mayor de los 3 conejos exceden de 1.4°C, repetir la prueba usando 5 conejos más. Si no más de 3 de los 8 conejos muestran una elevación de temperatura de 0.6°C o más y si la suma de los incrementos mayores de los 8 conejos no es superior a 3.7°C, la muestra cumple con los requisitos para ausencia de pirógenos. (28), (33)

CAPITULO III

***DESCRIPCION DEL
EQUIPO EMPLEADO***

DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO EMPLEADO

El agua en el destilador es calentada a ebullición convirtiéndose en vapor que luego es condensado y recibido en un colector. Los contaminantes remanentes en el líquido original se eliminan.

Capacidad: 25 litros

Alimentación: 2 l/min.

Destilado obtenido: 15 l/hr.

Frecuencia: 50/60 Hz.

Voltaje: 220/440 volts.

Amperaje: 60 amperes.

PARTES DEL DESTILADOR " DECOVI "

- * Tanque y carcasa de acero inoxidable.
- * 12 Resistencias de acero inoxidable.
- * Indicador de nivel constante.
- * Agua de enfriamiento y alimentación.
- * Alimentación de agua precalentada.
- * Condensador.
- * Desagüe
- * Indicador del nivel de agua.
- * Ventilación atmosférica.
- * Salida de agua destilada.
- * Desconcentrador.
- * Caja de control.

1 INDICADOR DE CORRIENTE
(VERDE)

2 INTERRUPTOR DE ENCENDIDO
Y APAGADO

3 INDICADOR DE CALENTAMIENTO
(AMARILLO)

4 INDICADOR DE FALTA DE AGUA
CON ALARMA SONORA (ROJO)

5 NIVEL DE AGUA

6 DESCENTRADOR

7 DESAGUE

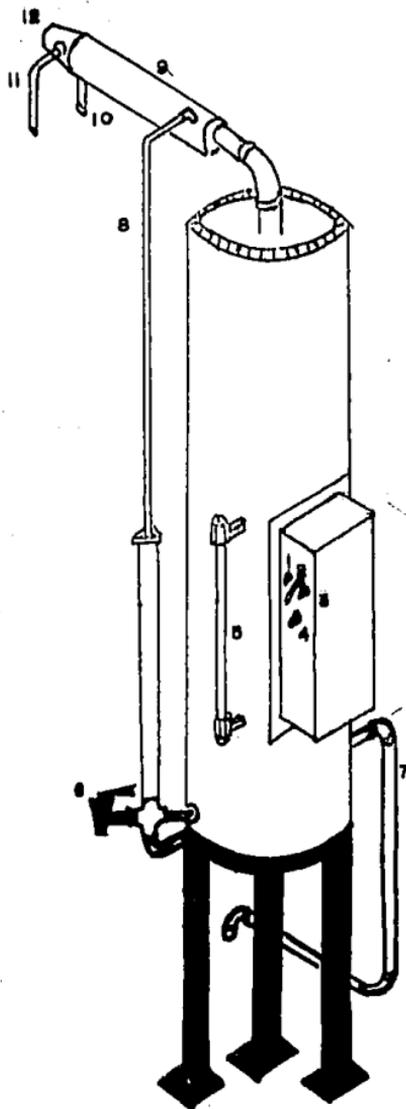
8 ALIMENTACION DE AGUA
PRECALENTADA

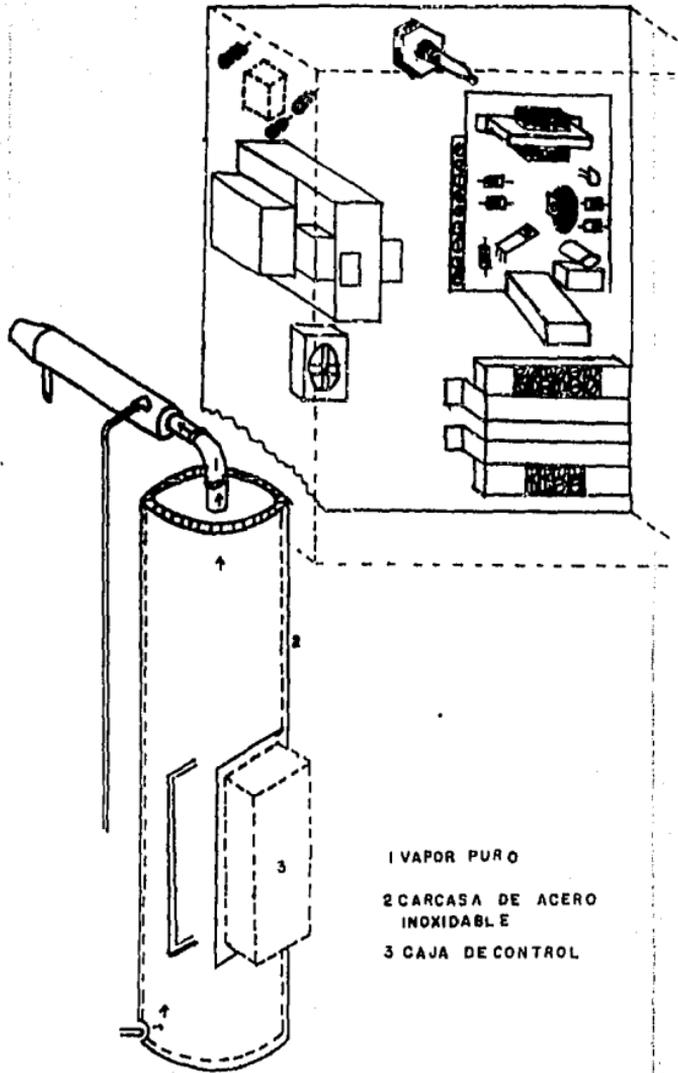
9 CONDENSADOR

10 AGUA DE ENFRIAMIENTO Y
ALIMENTACION

11 SALIDA DE AGUA DESTILADA

12 VENTILACION ATMOSFERICA

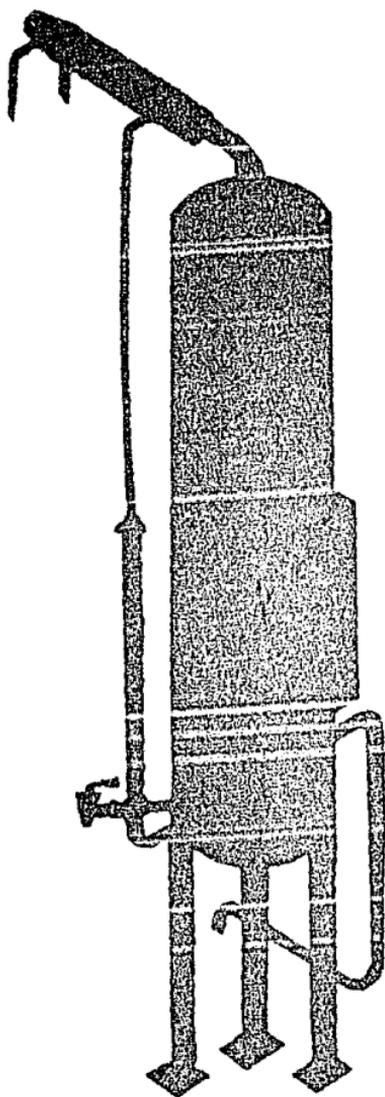




1 VAPOR PURO

2 CARCASA DE ACERO
INOXIDABLE

3 CAJA DE CONTROL





Tecnología Farmacéutica

LIMPIEZA DEL DESTILADOR "DECOVI"			Pro.: TFI-F001	Pag: 1 de 6
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Arturo Rodríguez P.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

I) OBJETIVO:
Indicar los pasos a seguir en la limpieza del destilador "DECOVI".

II) ALCANCE:
Este procedimiento involucra a profesores, alumnos, tesisistas, investigadores, personal administrativo y auxiliar que colaboran en el laboratorio de tecnología farmacéutica.

III) POLITICAS:
Es responsabilidad del personal asignado a la operación del equipo, el cumplir con lo que indica este procedimiento.
Es responsabilidad del profesor en turno verificar que se de seguimiento a lo descrito en este procedimiento.
Es responsabilidad del coordinador de la planta, el administrar este procedimiento.

IV) INTRODUCCION:
Los requerimientos para la limpieza son de dos tipos, desincrustamiento y limpieza biológica (Sanitización). El desincrustamiento puede realizarse de dos maneras una por medio de sustancias químicas o bien mecánicamente, para la limpieza biológica se usa una solución de formaldehído. Para el desincrustamiento se usa una solución al 10% de ácido clorhídrico (HCl). Esta solución ácida puede ser la usada comercialmente o puede ser preparada usando 20 partes de agua y 6 partes de HCl al 30%. Cuando es usado el ácido, no debe de permanecer en contacto con las partes por mas de 20 minutos.
Para neutralizar las partes completamente una vez que fueron limpiadas con ácido se enjuaga con una solución de bicarbonato de sodio al 5% para poder quitar el ácido remanente en las partes.



Tecnología Farmacéutica

LIMPIEZA DEL DESTILADOR "DECOVI"			Peo.: TFI-F001	
			Pag: 2 de 6	
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Arturo Rodríguez P.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

NOTA: Si lo desea en lugar de usar ácido clorhídrico (HCl) puede usar una solución de ácido acético o sulfámico al 10% que tiene la ventaja sobre el ácido clorhídrico de no corroer las partes metálicas que se están limpiando.

PRECAUCION: Siempre proteja sus ropas, ojos y manos del ácido.

Limpieza biológica (Sanitización): Este proceso se aplica a las partes del destilador que tienen contacto directo con el agua destilada: el condensador y el tubo recolector del destilado.

- Sumergir la parte en una solución de formaldehído al 1% toda la noche, enjuagar con agua purificada.
- Colocarla en el destilador una vez seca.
- Operar el equipo de 30 a 60 min. con el menor flujo de agua de enfriamiento.

PRECAUCION: evitar el contacto directo con el formaldehído. Precaución al manejar el Acido Clorhídrico, Acido Acético y Formol.

V) SEGURIDAD:
El personal involucrado en la limpieza del destilador debe portar bata blanca, cerrada en buen estado, guantes de hule latex, cubrebocas, zapatos cerrados de suela antiderrapante

VI) EQUIPO Y/O MATERIAL REQUERIDO:

- 1.- El destilador "DECOVI" se limpiara cada 6 meses de la siguiente manera:
- 2.- Emplear en la limpieza esponjas sintéticas.
- 3.- Jabón neutro.
- 4.- Solución al 10% de ácido acético y 90% de agua destilada.
- 5.- Agua potable.
- 6.- Agua destilada.
- 7.- Empaques de asbesto de 15/8" (41.5 mm) de diametro.



Tecnología Farmacéutica

LIMPIEZA DEL DESTILADOR "DECOVI"			Peo.: TFI-FOO1	Pag: 3 de 6
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Arturo Rodríguez P.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

VII) PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA:

- 1.- Desatornillar el destilador de la base metálica negra (8 tornillos). Ver diagrama No. 1.
- 2.- Desatornillar el condensador (9); el tubo de alimentación de agua precalentada (8) y tubo de desagüe (7).
- 3.- Desatornillar la carcasa de acero inoxidable (13) de la parte superior e inferior y la bujía de nivel (14).
- 4.- Al tanque de acero inoxidable (19), desatornillar las resistencias (20).
- 5.- Lavar el interior del tanque de acero inoxidable (19) y cada una de las resistencias (20) con jabón neutro. (NOTA 1)
- 6.- Enjuagar con abundante agua potable.
- 7.- Limpiar enérgicamente con ayuda de esponja y solución al 10% de ácido acético el interior del tanque de acero inoxidable (19) y cada una de las resistencias (20).
- 8.- Enjuagar con abundante agua potable.
- 9.- Cambiar los empaques de asbesto a cada resistencia.
- 10.- Sumergir el condensador (9) en solución al 10% de ácido acético por 10 minutos (NOTA 2) y enjuagar con abundante agua potable.
- 11.- Enjuagar todo el equipo con agua destilada.
- 12.- Al colocar las resistencias (20) en el tanque de acero inoxidable (19) colocar en los empaques silicón de alta temperatura para evitar fugas.
- 13.- Atornillar la carcasa (13) al tanque de acero inoxidable (19).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

**Tecnología Farmacéutica**

LIMPIEZA DEL DESTILADOR "DECOVI"			Peo.: TFI-F001	Pag: 4 de 6
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Arturo Rodríguez P	M. Socorro Alpízar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

14.- Atornillar la bujía de control de nivel (14), verificando que este en buen estado de no ser así; cambiarla por una nueva o seminueva, rectificando la cuerda con el dado de 1/2" (NOTA 3).

15.- Atornillar el condensador (9) y el tubo de alimentación de agua precalentada (8).

16.- Atornillar con cuidado el tubo de nivel constante (18) debido a que puede transroscarse la cuerda.

17.- Atornillar el tubo de desagüe (7).

18.- Una vez armado el destilador dejar secar el silicón 24 hrs. y limpie cuidadosamente el exterior del equipo.

19.- Después de las 24 hrs. poner en funcionamiento el destilador por 30 a 60 min. verificando que no tenga fugas.

NOTAS:

- 1.- No usar fibra, debido a que se raya el equipo y esto puede originar una fuente de contaminación.
- 2.- No dejar más de 10 min. el ácido acético porque se puede deteriorar el equipo.
- 3.- Bujía Champion NY104 o equivalente, la corrección de cuerda se puede realizar en el taller de Ing. Química con la garlopa, verificando que la alarma sonora funcione. (Se llena el destilador a su nivel de agua indicado si la alarma sigue sonando ajustar girando el botón (B1) hasta que deje de sonar si esto sucede bajar el nivel de agua indicado y la alarma deberá sonar para indicar su buen funcionamiento).

VIII) REGISTROS:

Cada vez que se de limpieza al equipo deberá registrarse en su bitácora

**Tecnología Farmacéutica**

LIMPIEZA DEL DESTILADOR "DECOVI"				
			Pro.: TFI-F001	Pag: 5 de 6
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Arturo Rodríguez P.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo
<p><i>de mantenimiento, el nombre de la persona que realizó la limpieza, quien lo supervisó, la fecha y observaciones.</i></p> <p>IX) FRECUENCIA: <i>Cada 6 meses</i></p> <p>X) BIBLIOGRAFIA <i>Manual de operación del Barnstead.</i></p>				



Tecnología Farmacéutica

LIMPIEZA DEL DESTILADOR "DECOVI"

Pao.: TFI-F001

Pag: 6 de 6

Escrita por:

Revisada por:

Aprobada por:

En vigor:

Julio 1993.

Arturo Rodríguez P.

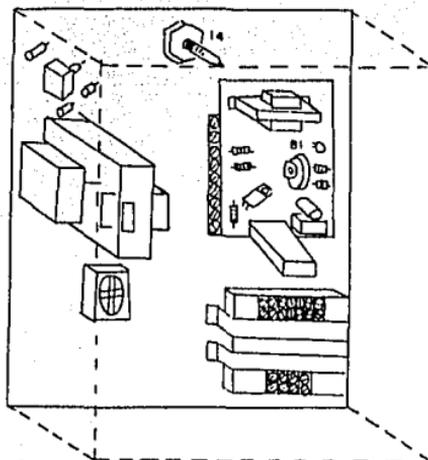
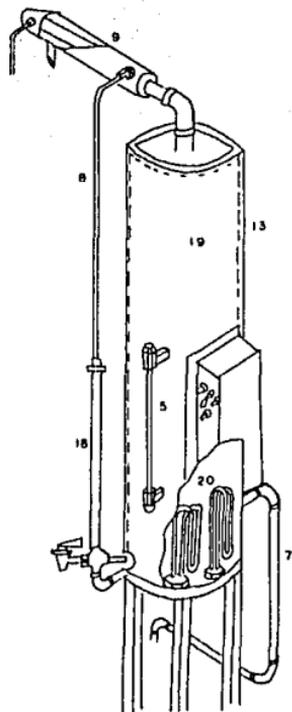
M. Socorro Alpízar

Joaquín Pérez Ruelas

Substituye a:

Nuevo

Diagrama No. 1





Tecnología Farmacéutica

OPERACION DEL DESTILADOR "DECOVI"			Peo.: TFI-H002	Pag: 1 de 6
Escrita por: <i>Arturo Rodríguez P.</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpizar</i>	Aprobada por: <i>Joaquín Pérez Ruelas</i>	En vigor: <i>Julio 1993.</i>	
			Substituye a: <i>Nuevo</i>	
<p>I.- OBJETIVO: <i>Indicar los pasos a seguir al operar el destilador "Decovi"</i></p> <p>II.- ALCANCE: <i>Este procedimiento involucra a profesores, alumnos, tesisistas, personal administrativo y auxiliar que colaboran en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica.</i></p> <p>III.- POLITICAS: <i>Es responsabilidad del personal asignado a la operación del equipo, el cumplir con lo que indica este procedimiento.</i> <i>Es responsabilidad del profesor en turno verificar que se de seguimiento a lo descrito en este procedimiento</i> <i>Es responsabilidad del coordinador de la planta, el administrar este procedimiento.</i></p> <p>IV.- INTRODUCCION: <i>La operación unitaria DESTILACION ha tenido gran importancia en la industria farmacéutica ya que por medio de esta operación unitaria se logra obtener agua para uso farmacéutico en sus diferentes aplicaciones.</i></p> <p>1) FUNDAMENTO DE DESTILACION: <i>El agua es calentada hasta ebullición convirtiéndose en vapor que luego es condensado y recibido en un colector. Los contaminantes remanentes en el líquido original se eliminan.</i></p> <p>2) DESTILACION: <i>Es la vaporización súbita de una fracción definida de un líquido en tal forma que el vapor que se produce se encuentra en equilibrio con el líquido residual, separándose el vapor del líquido para después condensarlo.</i></p> <p>V.- EQUIPO Y/O MATERIAL REQUERIDO: 1) APARATO DESTILADOR DECOVI. <i>- Voltaje 220 - 440.</i> <i>- Frecuencia 50/60 Hz.</i> <i>- Capacidad 25 litros.</i></p>				



Tecnología Farmacéutica

OPERACION DEL DESTILADOR "DECOVI"			Peo.: TFI-H002	Pag: 2 de 6
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Arturo Rodríguez P.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo
<p>- Amperaje 60 amperes - Inventario UNAM 599256 Hecho en México</p> <p>2) RESISTENCIAS. - 12 resistencias de 18 ohms</p> <p>3) MEDIDOR DE AGUA. - Medidor CICASA MD-15 15mm (5/8") - Serie No. 883896.</p> <p>4) Agua potable 5) Manguera de alimentación de TAYGON con conexión rápida de PVC. 6) Manguera de recolección de NALGENE (1/4" ID). (Estéril) 7) Probeta de 1000 ml. de plástico 8) Cronómetro 9) Termómetro de -10 a 150°C 10) Matraz erlenmeyer de 2000 ml. 11) Vasos de precipitados de 2000 ml.</p> <p>VI.- SEGURIDAD:</p> <p><i>El personal involucrado en la operación del destilador debe portar bata blanca, limpia y cerrada, zapatos bajos y cerrados, cofia, cubrebocas.</i></p> <p><i>Se debe tener cuidado de no tocar el tubo de alimentación de agua precalentada (8).</i></p> <p><i>Tener cuidado al vaciar el equipo debido a que el agua tiene una temperatura de 90°C.</i></p> <p><i>Tener cuidado con el agua que va a drenaje porque sale a 70°C y puede provocar quemaduras.</i></p>				



Tecnología Farmacéutica

OPERACION DEL DESTILADOR "DECOVI"			Pro.: TFI-H002	Pag: 3 de 6
Escrita por: <i>Arturo Rodríguez P.</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpizar</i>	Aprobada por: <i>Joaquín Pérez Ruelas</i>	En vigor: <i>Julio 1993.</i>	
			Substituye a: <i>Nuevo</i>	
VII.- PROCEDIMIENTO DE OPERACION:				
1.- Abrir a la mitad de su totalidad la válvula (V1). Ver diagrama No. (1).				
2.- Con ayuda de una gasa estéril y un aspersor que contiene etanol al 75% limpiar perfectamente conexión rápida (Macho) de PVC (A3).				
3.- Con el aspersor y la gasa estéril que contiene etanol al 75% sanitizar la manguera de TAYGON, conexión rápida (Hembra) de PVC (M1) y conectar en conexión rápida (Macho) de PVC (A3).				
4.- Abrir totalmente la válvula (V2) y drenar 5 litros de agua potable.				
5.- Cerrar la válvula (V2).				
6.- Con ayuda de una gasa estéril nueva y un aspersor que contiene etanol al 75% limpiar perfectamente la alimentación al destilador (D1) y conectar manguera de TAYGON (M1).				
7.- Con ayuda de una gasa estéril nueva y un aspersor que contiene etanol al 75% sanitizar la salida de agua destilada (D2) y conectar manguera de recolección de NALGENE (1/4"ID) esterilizada (M2).				
8.- Verificar y anotar la lectura del medidor (CL1).				
9.- Abrir válvula (V2) y controlar el flujo 2 l/min.				
10.- Colocar en la descarga del tubo de desagüe (C1), un vaso de precipitado de 2 litros para recolectar la pérdida de agua (NOTA 1).				
11.- Encender el interruptor (I1) e (I3).				
12.- Cuando se alcance el nivel indicado de llenado cerrar la válvula (V2).				
13.- Encender el interruptor (I2).				



Tecnología Farmacéutica

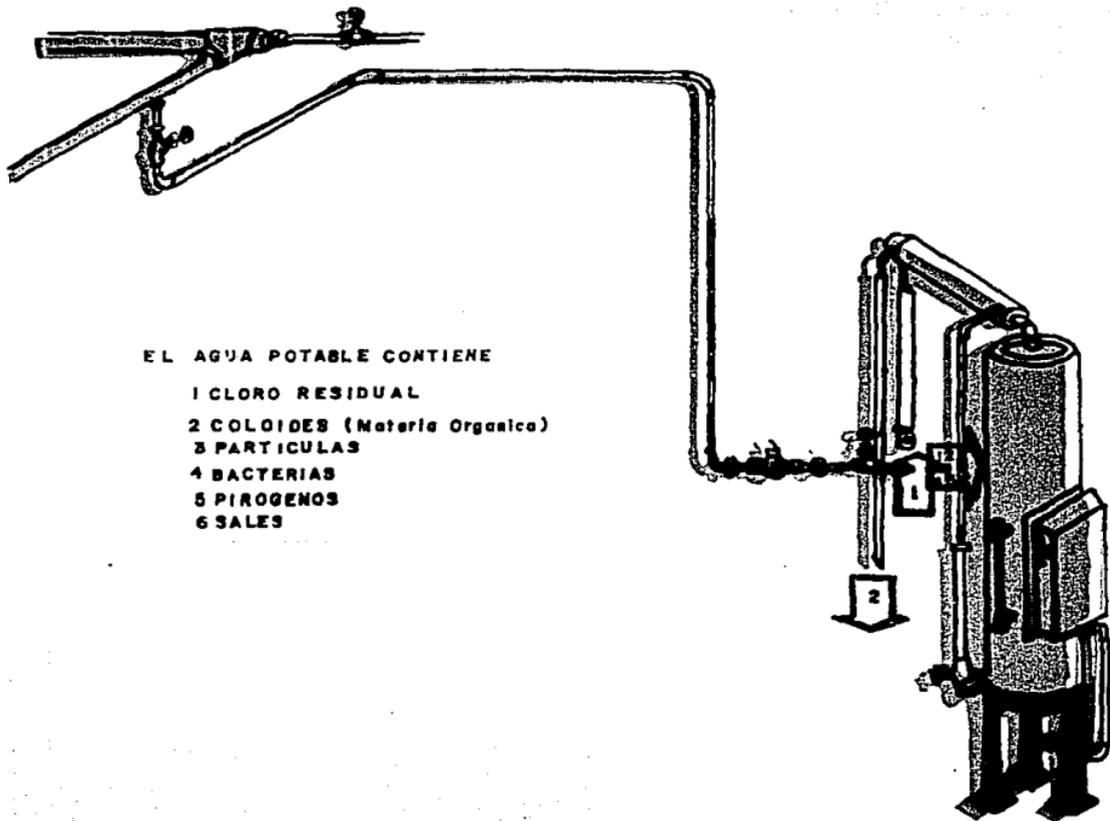
OPERACION DEL DESTILADOR "DECOVI"			Peo.: TFI-H002	Pag: 4 de 6
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Arturo Rodríguez P.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

- 14.- Colocar probeta de 1000 ml de plástico y esperar aproximadamente 15 min. para obtener agua destilada, tomando el tiempo en que se recolectan 1000 ml. de agua.
- 15.- Cuando aparezca el primer destilado, abrir la válvula (V2) y controlar el flujo 2 l/min.
- 16.- Colocar en la descarga del tubo de desagüe (C1), un vaso de precipitados de 2 litros para recolectar la pérdida de agua (NOTA 1).
- 17.- En caso de que el equipo arroje agua por (A4), cerrar un poco la válvula (V2).
- 18.- Una vez obtenido el volumen deseado de agua destilada realizar lo siguiente:
- 19.- Cerrar la válvula (V2).
- 20.- Apagar interruptor (I2), (I3) e (I1).
- 21.- Anotar la lectura del medidor (CL1).
- 22.- Desagüar el destilador con la válvula (V3), colocando un colector o manguera al drenaje.
- 23.- Desconectar manguera de TAYGON (M1) de conexión rápida (A3) y esperar a que se vacíe el condensador (9).
- 24.- Desconectar manguera de TAYGON (M1) y de NALGENE (M2) de sus respectivas conexiones (D1) y (D2).
- 25.- Con ayuda de gasa estéril nueva y un aspersor con etanol al 75% limpiar perfectamente las conexiones (D1), (D2) y (A3).
- 26.- Proteger con papel aluminio las conexiones (D1), (D2) y (A3).



Tecnología Farmacéutica

OPERACION DEL DESTILADOR "DECOVI"					
Escrita por:		Revisada por:	Aprobada por:	Peo.: TFI-H002	Pag: 5 de 6
Arturo Rodríguez P.		M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	En vigor:	Julio 1993.
				Substituye a:	Nuevo
<p>NOTA: (1) Este paso se realizará únicamente cuando se realice práctica para el laboratorio de tecnología farmacéutica, porque esta información se requiera para el balance de materia.</p>					
<p>VIII.- REGISTROS:</p> <p>Cada vez que se emplee este equipo, se deberá registrar en la bitácora correspondiente, el nombre de la persona que opere el equipo, así como de quien superviso la operación, cantidad de agua obtenida y número de lote del agua, fecha y observaciones.</p>					
<p>IX.- COMENTARIOS:</p> <p>El agua que se va a drenaje puede ser recirculada a otro equipo que utilice agua caliente o para servicios.</p>					
<p>X) BIBLIOGRAFIA:</p> <p>Manual de Operación del Destilador Barnstead</p> <p>Carlton, Frederick J. Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes. Ed. Marcel Dekker, Inc. New York, 1986.</p>					



EL AGUA POTABLE CONTIENE

1 CLORO RESIDUAL

2 COLOIDES (Materia Organica)

3 PARTICULAS

4 BACTERIAS

5 PIROGENOS

6 SALES



Tecnología Farmacéutica

MUESTREO DEL SISTEMA DE AGUA/TECNOLOGIA FARMACEUTICA FACULTAD DE QUIMICA/UNAM.			Peo.: TFC-G001	Pag: 1 de 5
			En vigor: Julio 1993.	
Escrita por: <i>Arturo Rodríguez P</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpízar</i>	Aprobada por: <i>Joaquín Pérez Ruolos</i>	Substituye a: <i>Nuevo</i>	

I) OBJETIVO:

Indicar los pasos a seguir al realizar el muestreo del sistema de agua.

II) ALCANCE:

Este procedimiento involucra a profesores, alumnos, tesis, investigadores, personal administrativo y auxiliar que colaboran en el laboratorio de tecnología farmacéutica.

III) POLITICAS:

Es responsabilidad del personal asignado a la operación del equipo, el cumplir con lo que indica este procedimiento.

Es responsabilidad del profesor en turno verificar que se de seguimiento a lo descrito en este procedimiento.

Es responsabilidad del coordinador de la planta, el administrar este procedimiento.

IV) DEFINICIONES:

MUESTRA: *Unidad o grupo de unidades que para fines de investigación se toma como representativa o promedio de todas las unidades de igual especie.*

MUESTREO: *Acción de escoger muestras representativas de la calidad o condiciones medias de un todo.*

La técnica del muestreo consiste en representar la serie completa de valores parciales por medio de una parte del conjunto original y con unos límites suficientes para obtener la información precisa.

SISTEMA DE AGUA:





Tecnología Farmacéutica

MUESTREO DEL SISTEMA DE AGUA/TECNOLOGIA FARMACEUTICA FACULTAD DE QUIMICA/UNAM.			Peo.: TFC-GDD1	Pag: 2 de 5
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Arturo Rodríguez P.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

V) SEGURIDAD:

El personal involucrado en la operación del destilador debe portar bata blanca limpia y cerrada, cofia, cubrebocas, zapatos bajos y cerrados y guantes estériles.

Se debe tener especial cuidado al tomar las muestras que se enviaran a análisis microbiológico.

VI) EQUIPO Y/O MATERIAL REQUERIDO:

- 1.- 2 Matraces erlenmeyer de 2000 ml.
- 2.- 2 Matraces erlenmeyer de 250 ml. (NOTA 1)
- 3.- 2 Matraces erlenmeyer de 250 ml. con rosca.
- 4.- 1 Probeta de 1000 ml. de plástico.
- 5.- 1 Termómetro de -10 a 150°C.
- 6.- Guantes de cirujano.
- 7.- Gasa estéril
- 8.- Papel aluminio
- 9.- Aspersor con etanol al 75%.
- 10.- Refrigerador portátil.
- 11.- Hielo

TODO EL MATERIAL DEBERA ESTAR ESTERIL Ref. (Peo. Preparación y Esterilización de material de vidrio).

VII) PROCEDIMIENTO:

Antes de iniciar el procedimiento realice lo siguiente:

- a) Lavarse las manos y sanitizarlas con etanol al 75%.
- b) Emplear guantes de cirujano estériles.

ANALISIS FISICOQUIMICO

- 1.- Con una gasa estéril y etanol al 75% limpiar la parte externa e interna de la conexión rápida de agua (A3).
- 2.- Conectar manguera (M1) asepticada con etanol al 75%.



Tecnología Farmacéutica

MUESTREO DEL SISTEMA DE AGUA/TECNOLOGIA FARMACEUTICA FACULTAD DE QUIMICA/UNAM.			Peo.:TFC-G001	Pag: 3 de 5
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Arturo Rodríguez P.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

- 3.- Abrir la válvula (V2) y drenar 5 litros de agua potable.
- 4.- Enjuagar el matraz de 2 litros 2 o 3 veces, con el agua que se esta drenado en el punto de muestreo.
- 5.- Tomar aproximadamente 1.5 litros de muestra y tapar el matraz rapidamente.
- 6.- Verificar la temperatura a la cual esta destilando.
- 7.- Identificación de muestra:
 - Tipo de muestra.
 - Número de lote.
 - Punto de muestreo.
 - Hora.
 - Fecha.
 - Tipo de análisis.
 - Muestra tomada por.
 - Temperatura.

ESTE PROCEDIMIENTO ES IGUAL PARA AGUA POTABLE Y AGUA DESTILADA

ANALISIS MICROBIOLÓGICO

- 1.- Limpiar perfectamente con gasa estéril y etanol al 75% la punta de la manguera de NALGENE (1/4" ID) (M2).
- 2.- Drenar 2 litros de agua destilada.
- 3.- Tomar aproximadamente 150 ml. de muestra en un matraz erlenmeyer limpio y estéril de 250 ml. procurando no tocar las paredes del matraz con la manguera; tapando inmediatamente el matraz. (NOTA 1)
- 4.- Colocar la muestra en refrigeración o en hielo con objeto de mantenerla a una temperatura de 5 - 10°C. (NOTA 2)



Tecnología Farmacéutica

MUESTREO DEL SISTEMA DE AGUA/TECNOLOGIA FARMACEUTICA FACULTAD DE QUIMICA/UNAM.			Peo.: TFC-G001		Pag: 4 de 5	
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.		
Arturo Rodríguez P.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo		
<p>5.- Realizar el análisis antes de que hayan transcurrido 5 horas de la toma de muestra</p> <p>6.- El muestreo debe hacerse por duplicado.</p> <p>7.- Identificación de muestra: Tipo de muestra. Número de lote. Punto de muestreo. Hora. Fecha. Tipo de análisis. Muestra tomada por.</p> <p>NOTAS:</p> <p>1.- La toma de muestra para análisis de pirógenos deberá de realizarse en un matraz erlenmeyer limpio y despirogenizado a 250°C por una hora en horno con tapón de acero inoxidable o papel aluminio. (Despirogenado)</p> <p>2.- El objetivo de que la muestra este fría es evitar la proliferación de microorganismos</p> <p>VIII) BIBLIOGRAFIA:</p> <p>Carleton, Frederick J. Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes Ed. Marcel Dekker, Inc. New York, 1986</p>						

**Tecnología Farmacéutica**

<i>MUESTREO DEL SISTEMA DE AGUA/TECNOLOGIA FARMACEUTICA FACULTAD DE QUIMICA/UNAM.</i>					
<i>Escrita por:</i>		<i>Revisada por:</i>	<i>Aprobada por:</i>	<i>Peo.: TFC-G001</i>	<i>Pag: 5 de 5</i>
<i>Arturo Rodríguez P</i>		<i>M. Socorro Alpizar</i>	<i>Joaquín Pérez Ruelas</i>	<i>En vigor:</i>	<i>Julio 1993.</i>
			<i>Substituye a:</i>	<i>Nuevo</i>	
ANEXO					
PROGRAMA DE MUESTREO DE AGUA					
<i>Localización</i> <i>Punto de Muestreo</i>	<i>Componente</i>	<i>Frecuencia</i> <i>(Rutinario)</i>	<i>Frecuencia</i> <i>(Validación)</i>		
<i>Agua Potable</i>	<i>Cuenta microbiana</i>	<i>Diario</i>	<i>Diario</i>		
	<i>Cloro residual</i>	<i>Diario</i>	<i>Diario</i>		
	<i>(STD) químicos</i>	<i>Semanal</i>	<i>Diario</i>		
	<i>Químicos totales</i>	<i>Semanal</i>	<i>Semanal</i>		
	<i>pH</i>	<i>Trimestral</i>	<i>Diario</i>		
<i>Filtro de Arena</i>	<i>Cuenta microbiana</i>	<i>Diario</i>	<i>Diario</i>		
	<i>Cloro residual</i>	<i>Semanal</i>	<i>Diario</i>		
<i>Filtro de Carbón</i>	<i>Cuenta microbiana</i>	<i>Diario</i>	<i>Diario</i>		
	<i>Cloro residual</i>	<i>Semanal</i>	<i>Diario</i>		
<i>Equipo de Destilación u Osmosis Inversa</i>	<i>Cuenta microbiana</i>	<i>Diario</i>	<i>Múltiples corridas (3) p/ciclo</i>		
	<i>Pirógenos</i>	<i>Diario</i>			
	<i>pH</i>	<i>Diario</i>			
	<i>Conductividad</i>	<i>Continuo</i>	<i>Continua múltiples corridas (3) p/ciclo</i>		
	<i>Químicos</i>	<i>Diario</i>			
	<i>Condensado (STD)</i>	<i>Semanal</i>			
	<i>Partículas</i>	<i>Semanal</i>			

**Tecnología Farmacéutica**

ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DEL AGUA PARA USO FARMACÉUTICO			Peo.: TFC-C002		Pág: 1 de 7	
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.		
Alejandra Pérez C.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo		

I) OBJETIVO:
Determinar la presencia de aniones y cationes presentes en el agua.

II) ALCANCE:
Este procedimiento involucra a profesores, alumnos, tesisistas, investigadores, personal administrativo y auxiliar que colaboran en el laboratorio de tecnología farmacéutica.

III) POLITICAS:
Es responsabilidad del personal asignado a la operación del equipo, el cumplir con lo que indica este procedimiento.

Es responsabilidad del profesor en turno verificar que se de seguimiento a lo descrito en este procedimiento.

Es responsabilidad del coordinador de la planta, el administrar este procedimiento.

IV) SEGURIDAD:
El personal involucrado en el análisis fisicoquímico del agua, debe portar bata blanca cerrada, limpia, cofia y cubreboca.

Usar lentes de seguridad.

Además deberá observar las indicaciones de seguridad que el profesor y el equipo le indiquen.

V) EQUIPO Y/O MATERIAL REQUERIDO:
1.- Potenciómetro Corning M220
2.- Conductímetro Conductronic CL8
3.- Estufa aproximadamente a 105 °C
4.- Desecador
5.- Parrilla con termóstato

**Tecnología Farmacéutica**

ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DEL AGUA PARA USO FARMACÉUTICO			Pro.: TFC-C002	Pag: 2 de 7
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Alejandra Pérez C.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substítuye a:	Nuevo

6.- Perlas de ebullición
7.- Soporte universal
8.- Pinzas para bureta
9.- Balanza analítica
10.- Espátula de Cr/Ni
11.- Matraces erlenmeyer de 250 ml.
12.- Vasos de precipitados de 100 ml.
13.- Vasos de precipitados de 150 ml. a peso constante
14.- Buretas de 50 ml.
15.- Probetas de 100 y 25 ml.
16.- Agitador de vidrio
17.- Pipetas graduadas de 10, 5 y 1 ml.
18.- Tubos Nessler de 50 ml.
19.- SR de Nitrato de plata
20.- SR de Cloruro de bario
21.- SR de Yoduro de potasio-mercurio alcalino (Reactivo Nessler)
22.- SR de Oxalato de amonio
23.- SR de Hidróxido de calcio
24.- SR de Acido sulfhídrico recién preparado (Agua sulfidrada)
25.- Solución 0.1 N de permanganato de potasio
26.- Acido sulfúrico 2 N
27.- Hidróxido de sodio 0.1 N
28.- Acido nítrico concentrado
29.- Acido acético 1 N o concentrado
30.- Solución 0.05 M de EDTA
31.- Solución de amoníaco de concentración 0.3 ppm.
32.- Indicador de eosina G
33.- Indicador azul de hidroxinaftol
34.- Aspensor con etanol al 75% (Sanitizante)
35.- Papel pH de intervalo 1 a 14
36.- Papel parafilm
37.- Agua destilada
38.- Lentes de seguridad
39.- Perilla de succión
40.- Esponja sintética



Tecnología Farmacéutica

ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DEL AGUA PARA USO FARMACÉUTICO			Peo.: TFC-C002	Pag: 3 de 7
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Alejandra Pérez C.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

VII) PROCEDIMIENTO:

- 1.- Limpiar la mesa de trabajo con la esponja sintética húmeda para eliminar partículas e impurezas extrañas y polvo
- 2.- Secar la mesa con una franela
- 3.- Sanitizar la mesa de trabajo
- 4.- Lavarse las manos y desinfectárselas con etanol al 75%
- 5.- Antes de comenzar el procedimiento enjuague el material con agua destilada.
- 6.- Descripción de la muestra. (NOTA 1)
- 7.- Con el potenciómetro Corning M220 medir el pH a la muestra. Ref. Peo. operación del potenciómetro Corning M220.
- 8.- CLORUROS: En un matraz colocar 100 ml. de muestra, añadir 5 gotas de ácido nítrico concentrado y 1 ml. de SR de nitrato de plata; mezclar, y dejar en reposo 15 min.: No hay opalescencia (NOTA 2).
- 9.- SÓLIDOS TOTALES DISUELTOS: Colocar 100 ml. de muestra en un vaso de pp. a peso constante (NOTA 3), evaporar a sequedad en una parrilla, secar a $105 \pm 2^\circ\text{C}$ durante una hora (NOTA 3.1). No mayor a 1 mg/100 ml. (0.001%)
- 10.- SULFATOS: En un matraz colocar 100 ml. de muestra, añadir 1 ml. de SR de cloruro de bario; mezclar.: No hay turbidez



Tecnología Farmacéutica

ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DEL AGUA PARA USO FARMACÉUTICO			Peo.: TFC-C002	Pag: 4 de 7
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Alejandra Pérez C.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

11.- **CALCIO:** En un matraz colocar 100 ml. de muestra, añadir 2 ml. de SR de oxalato de amonio, mezclar.: No hay turbidez (NOTA 4)

12.- **SUSTANCIAS OXIDABLES:** En un matraz colocar 100 ml. de muestra y una perla de ebullición, añadir lentamente 10 ml. de ácido sulfúrico 2 N y 0.1 ml. de permanganato de potasio 0.1 N, mezclar cuidadosamente; calentar a ebullición por 10 min.: No desaparece el color rosa.

13.- **BIOXIDO DE CARBONO:** En un matraz colocar 25 ml. de muestra, añadir 25 ml. de SR de hidróxido de calcio; tapar con papel parafilm, mezclar.: La solución permanece clara.

14.- **CONDUCTIVIDAD:** En un vaso de pp. colocar 100 ml. de muestra, y medir la conductividad en el conductronic CL8.

15.- **AMONIACO:** Preparación del control:
En un matraz colocar 100 ml. de agua destilada, añadir 1 ml. de amoniaco de concentración 0.3 ppm. y 2 ml. de reactivo Nessler, mezclar: Concentración 0.3 ppm. (NOTA 5)

Preparación de muestra:
En un matraz colocar 100 ml. de muestra, añadir 2 ml. de reactivo Nessler, mezclar.: No mayor a 0.3 ppm. (NOTA 5)

16.- **METALES PESADOS:** Preparación de muestra:
En un tubo Nessler colocar 40 ml. de muestra, ajustar el pH entre 3-4 con ácido acético concentrado, añadir 10 ml. de SR de ácido sulfúrico (recien preparado), mezclar; después de 10 min.: Comparar con el tubo Control (NOTA 6)

Preparación del control:
En un tubo Nessler colocar 40 ml. de agua destilada, añadir el mismo volumen de ácido acético que a la muestra y 10 ml. de SR ácido sulfúrico (recien preparado), mezclar; después de 10 min.: (NOTA 6)



Tecnología Farmacéutica

ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DEL AGUA PARA USO FARMACÉUTICO			Peo.: TFC-CO02	Pag: 5 de 7
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Alejandra Pérez C.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

17.- Reportar resultados de acuerdo con la Tabla I

ESTE PROCEDIMIENTO ES IGUAL PARA AGUA POTABLE, AGUA ABLANDADA Y AGUA DESTILADA.

NOTAS:

- 1.- Descripción: Líquido transparente, incoloro, inodoro y sin sabor.
- 2.- En el caso del agua potable y agua ablandada realizar una titulación volumétrica. Ver Anexo 1.
- 3.- Pesar el vaso de pp en la misma balanza analítica, antes y después del procedimiento.
- 3.1.- Antes de pesar el vaso de pp coloquelo en un desecador aproximadamente 15 min.
- 4.- Para agua potable realice una titulación volumétrica. Ver Anexo 2.
- 5.- La coloración del control es mayor a la coloración de la muestra.
- 6.- Al comparar ambos tubos la coloración es mas intensa en el tubo control que en el tubo de la muestra.

**Tecnología Farmacéutica**

ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DEL AGUA PARA USO FARMACÉUTICO			Pro.: TFC-C002	Pag: 6 de 7
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Alejandra Pérez C.	M. Socorro Alpízar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

ANEXOS**ANEXO 1**

En un matraz colocar 100 ml. de muestra, añadir 3 ml. de ácido nítrico concentrado y 5 gotas de indicador eosina G, mezclar; titular la mezcla con solución de nitrato de plata 0.1 N hasta tener el vire de naranja a rosa fúchía.

Calcule las ppm. de cloruros presentes en la muestra (Ecuación 1).

ANEXO 2

En un matraz colocar 100 ml. de muestra, ajustar el pH entre 12.- 13 con hidróxido de sodio 0.1 N, añadir aprox. 30 microgramos de indicador azul hidroxinaftol, mezclar; titular la mezcla con solución 0.05 M de EDTA hasta tener el vire de morado a azul violeta.

Calcule las ppm. de calcio presente en la muestra (Ecuación 2).

$$\mu\text{g Cl}^- = \frac{V_{\text{AgNO}_3} \cdot N \cdot \text{meq} \cdot 1 \times 10^6}{\text{Parte Alícuota}} \quad \text{Ecuación 1}$$

$$\mu\text{g Ca}^{2+} = \frac{V_{\text{EDTA}} \cdot M \cdot \text{mmol} \cdot 1 \times 10^6}{\text{Parte Alícuota}} \quad \text{Ecuación 2}$$



Tecnología Farmacéutica

ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DEL AGUA PARA USO FARMACÉUTICO			Pro.: TFC-C002	Pag: 7 de 7
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Alejandra Pérez C.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

TABLA I

ESPECIFICACION	AGUA POTABLE	AGUA ABLANDADA	AGUA DESTILADA
Descripción:	Liq. Transparente	Liq. Transparente	Liq. Transparente
Olor:	Inodoro	Inodoro	Inodoro
Sabor:	Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor
pH:	7.0 - 9.0	5.0 - 7.0	5.0 - 7.0
Cloruros:	No mayor a 200 ppm.	No mayor a 0.5 ppm.	Satisface pba. FNEUM
Calcio:	No mayor a 75 ppm.	Satisface pba. FNEUM	Satisface pba. FNEUM
Sulfatos:	No mayor 60 mg/100ml	Satisface pba. FNEUM	Satisface pba. FNEUM
Amoniaco:	No mayor a 0.3 ppm.	No mayor a 0.3 ppm.	No mayor a 0.3 ppm.
Bióxido de Carbono:	Satisface pba. FNEUM	Satisface pba. FNEUM	Satisface pba. FNEUM
Sust. Oxidables:	Satisface pba. FNEUM	Satisface pba. FNEUM	Satisface pba. FNEUM
Sólidos Totales:	No mayor 50 mg/100ml	No mayor a 1mg/100ml	No mayor a 1mg/100ml
Conductividad:	*****	*****	0.5 - 2.0 microS/cm
Metales Pesados:	Satisface pba. FNEUM	Satisface pba. FNEUM	Satisface pba. FNEUM
Cloro Libre:	No mayor 2 ppm.	*****	*****

BIBLIOGRAFIA:

Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos

5a. Edición

México, 1988

The United States Pharmacopeia

USP XXII

Enero 1990

Clesceri, L.S.

Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater

17th Edición

American Public Health Association

Press, Baltimore 1989.



Tecnología Farmacéutica

<i>ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL AGUA PARA USO FARMACÉUTICO</i>			Pbo.: TFC-C001	Pag: 1 de 8
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Alejandra Pérez C.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

I) OBJETIVO:

Determinar la carga microbiana presente en el agua

II) ALCANCE:

Este procedimiento involucra a profesores, alumnos, asistentes, investigadores, personal administrativo y auxiliar que colaboran en el laboratorio de tecnología farmacéutica.

III) POLITICAS:

Es responsabilidad del personal asignado a la operación del equipo, el cumplir con lo que indica este procedimiento.

Es responsabilidad del profesor en turno verificar que se de seguimiento a lo descrito en este procedimiento.

Es responsabilidad del coordinador de la planta, el administrar este procedimiento.

IV) SEGURIDAD:

El personal involucrado en el control microbiológico del agua, debe portar bata blanca cerrada, limpia, cofia, cubrebocas y guantes estériles.

Además deberá observar las indicaciones de seguridad que el equipo y el profesor responsable, le indiquen.

V) EQUIPO Y/O MATERIAL REQUERIDO:

- 1.- Autoclave.
- 2.- Estufa a 35° C.
- 3.- Matraces erlenmeyer de 500 ml. con rosca.
- 4.- Pipeta graduada de 20 ml.
- 5.- Pipetas graduadas de 10 ml.
- 6.- Pipetas graduadas de 1 ml.
- 7.- Cajas petri.
- 8.- Mecheros Bunsen con manguera de hule latex.



Tecnología Farmacéutica

ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL AGUA PARA USO FARMACÉUTICO			Peo.: TFC-C001	Pag: 2 de 8
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Alejandra Pérez C.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

9.- Perilla de succión estéril.
10.- Aspensor con etanol al 75% (sanitizante).
11.- Matraces erlenmeyer de 250 ml. con solución reguladora de fosfatos pH 7.2.
12.- Tubos de ensayo con campana Durham y caldo lauril sulfato de sodio sencillo y a doble concentración.
13.- Matraz erlenmeyer con agar tripticaseína-soya a 45°C.
14.- Contador de colonias.
15.- Guantes de cirujano.
16.- Esponja sintética.

TODO EL MATERIAL Y MEDIOS DE CULTIVO DEBERAN ESTAR ESTERILES
Ref. (Peo. Preparación y Esterilización de medios de cultivo, Peo. Preparación y Esterilización de material de vidrio).

VI) PROCEDIMIENTO:

1.- Antes de iniciar los análisis microbiológicos del agua realice lo siguiente:

- 1.1.- Limpiar la mesa de trabajo con una esponja sintética y jabón para remover partículas, residuos y polvo.
- 1.2.- Secar la mesa con una franela.
- 1.3.- Con el aspensor rociar el sanitizante sobre la mesa.
- 1.4.- Dejar secar el sanitizante.
- 1.5.- Instalar los mecheros Bunsen dejando aproximadamente 15 cm. entre ellos para identificar el área de trabajo.
- 1.6.- Coloque los guantes de cirujano estériles.
- 1.7.- Asepitelos con etanol al 75%.

II.- MESOFILOS AEROBIOS (VACIADO EN PLACA) Fig. 1

- 1.- Identificar a cada matraz que contiene 90 ml. de solución reguladora de fosfatos pH 7.2 con las siguientes concentraciones 10^1 , 10^2 y 10^3 respectivamente.
- 2.- Realizar diluciones de la muestra de la siguiente manera:



Tecnología Farmacéutica

<i>ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL AGUA PARA USO FARMACÉUTICO</i>			Peo.: TFC-C007	Pag: 3 de 8
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Alejandra Pérez C.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

- 3.- Tomar de la muestra 10 ml. y transferirlos al matraz marcado con la concentración 10^1 , agitar.
- 4.- Del matraz anterior, tome 10 ml. y coloquelos al siguiente matraz marcado con la concentración 10^2 , agitar.
- 5.- Tome 10 ml del segundo matraz y llevelos al matraz marcado con la concentración 10^3 , agitar.
- 6.- De la concentración 10^4 tome, 1 ml y coloquelo en una caja petri e identifique con la concentración 10^{-1} ; realice esta operación por duplicado.
- 7.- De la concentración 10^3 tome 1 ml y coloquelo en una caja petri e identifique con la concentración 10^{-2} ; realice esta operación por duplicado.
- 8.- De la concentración 10^3 tome 1 ml. y coloquelo en una caja petri e identifique con la concentración 10^{-3} ; realice esta operación por duplicado.
- 9.- Agregar a cada caja petri aproximadamente 15 ml. de agar tripticaseína-soya a 45°C. (NOTA: 1)
- 10.- Dar movimientos circulares para mezclar el medio de cultivo con la muestra.
- 11.- Prepare un testigo, agregando a una caja petri aproximadamente 15 ml. de agar tripticaseína-soya, distribuya el agar con movimientos circulares.
- 12.- Dejar solidificar el medio.
- 13.- Incubar las cajas petri invertidas a 35°C aproximadamente durante 48 hrs.
- 14.- Leer los resultados con el contador de colonias.
- 15.- Reportar los resultados del agua de acuerdo a la Tabla 1.



Tecnología Farmacéutica

ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL AGUA PARA USO FARMACÉUTICO			Pro.: TFC-COD1	Pag: 4 de 8
Escrita por: <i>Alejandra Pérez C.</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpízar</i>	Aprobada por: <i>Joaquín Pérez Ruelas</i>	En vigor:	<i>Julio 1993.</i>
			Substituye a:	<i>Nuevo</i>
<p>COLIFORMES TOTALES (NUMERO MAS PROBABLE) Fig. 2</p> <ol style="list-style-type: none">Colocar 3 hileras de 5 tubos con caldo lauril sulfato de sodio y campana Durham e identificarlo (NOTA 2).Agregar 10 ml. de muestra a cada uno de 5 tubos con 10 ml. de caldo de concentración doble, agitar.Agregar 1 ml. de muestra a cada uno de 5 tubos con 10 ml. de caldo de concentración simple, agitar.Agregar 0.1 ml de muestra a cada uno de 5 tubos con 10 ml. de caldo de concentración simple, agitar.Incubar a 35°C durante 48 hrs.Observar los resultados (NOTA 3).Leer los resultados en la Tabla 2 (NOTA 4).Reportar los resultados del agua de acuerdo a la Tabla 1. <p>REALIZAR ESTE PROCEDIMIENTO PARA AGUA POTABLE, AGUA DESTILADA Y AGUA ABLANDADA.</p> <p>NOTAS:</p> <ol style="list-style-type: none">Realizar esta operación lo más rápido posible, para evitar que se solidifique y se tape la pipeta.Usar caldo lauril sulfato de sodio concentración simple para muestras de 1 ml. o menos y de concentración doble para muestras de 10 ml. Los tubos que contienen la concentración doble tienen la solución de color amarillo más intenso.				

**Tecnología Farmacéutica****ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL AGUA
PARA USO FARMACÉUTICO**

Pao.: TFC-C001 | Pag: 6 de 8

Escrita por:

Revisada por:

Aprobada por:

En vigor:

Julio 1993.

Alejandra Pérez C.

M. Socorro Alpizar

Joaquín Pérez Ruales

Substituye a:

Nuevo

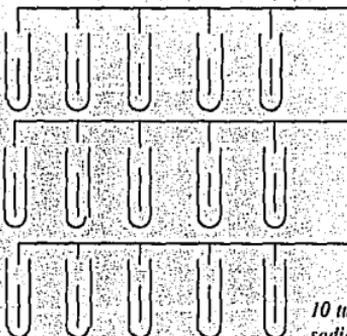
FIGURA 2

5 tubos con Caldo lauril sulfato de sodio conc. doble

10 ml. a c/tubo.

1.0 ml. a c/tubo.

0.1 ml. a c/tubo.

**MUESTRA**

10 tubos con Caldo lauril sulfato de sodio conc. simple

Incubar a 35°C durante 48 hrs.
Leer resultados en Tablas.**TABLA 1****TIPOS DE AGUA PARA USO
FARMACÉUTICO****TIPO DE ANÁLISIS**

	TIPO DE ANÁLISIS	
	MESOFILOS AEROBIOS	COLIFORMES TOTALES
Agua Potable	20,000 UFC/ 100 ml.	< 1 Coliforme/ 100 ml.
Agua Ablandada	800 UFC/ 100 ml.	< 1 Coliforme/ 100 ml.
Agua para uso farmacéutico	500 UFC/ 100 ml.	0 Coliformes/ 100 ml.
Agua Fab. de inyectables	< 50 UFC/ 100 ml.	0 Coliformes/ 100 ml.



Tecnología Farmacéutica

ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL AGUA PARA USO FARMACÉUTICO				Pao.: TFC-C001		Pag: 7 de 8	
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: Julio 1993.				
Alejandra Pérez C.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:		Nuevo		
TABLA 2							
INDICE NPM Y LIMITE DEL 95% DE CONFIANZA PARA VARIAS COMBINACIONES DE RESULTADOS POSITIVOS CUANDO SON USADOS 5 TUBOS DE DILUCIONES (10, 1.0, 0.1 ml.)							
Combinación de Positivos	Índice NPM/ 100 ml.	Límites 95% confianza		Combinación de Positivos	Índice NPM/ 100 ml.	Límites 95% confianza	
		Min.	Max.			Min.	Max.
0-0-0	< 2	---	---	4-2-1	28	12	65
0-0-1	2	1.0	10	4-3-0	27	12	67
0-1-0	2	1.0	10	4-3-1	33	15	77
0-2-0	4	1.0	13	4-4-0	34	16	80
1-0-0	2	1.0	11	5-0-0	23	9.0	86
1-0-1	4	1.0	15	5-0-1	30	10	110
1-1-0	4	1.0	15	5-0-2	40	20	140
1-1-1	6	2.0	18	5-1-0	30	10	120
1-2-0	6	2.0	18	5-1-1	50	20	150
2-0-0	4	1.0	17	5-1-2	60	30	180
2-0-1	7	2.0	20	5-2-0	50	20	170
2-1-0	7	2.0	21	5-2-1	70	30	210
2-1-1	9	3.0	24	5-2-2	90	40	250
2-2-0	9	3.0	25	5-3-0	80	30	250
2-3-0	12	5.0	29	5-3-1	110	40	300
3-0-0	8	3.0	24	5-3-2	140	60	360
3-0-1	11	4.0	29	5-3-3	170	80	410
3-1-0	11	4.0	29	5-4-0	130	50	390
3-1-1	14	6.0	35	5-4-1	170	70	480
3-2-0	14	6.0	35	5-4-2	220	100	580
3-2-1	17	7.0	40	5-4-3	280	120	690
4-0-0	13	5.0	38	5-4-4	350	160	820
4-0-1	17	7.0	45	5-5-0	240	100	940
4-1-0	17	7.0	46	5-5-1	300	100	1300
4-1-1	21	9.0	55	5-5-2	500	200	2000
4-1-2	26	12	63	5-5-3	900	300	2900
4-2-0	22	8.0	56	5-5-4	1600	600	5300
				5-5-5	> 1600	---	---

**Tecnología Farmacéutica**

ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL AGUA PARA USO FARMACÉUTICO			Pro.: <i>TFC-C001</i>	Pag: 8 de 8
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	<i>Julio 1993.</i>
<i>Alejandra Pérez C.</i>	<i>M. Socorro Alpizar</i>	<i>Joaquín Pérez Ruelas</i>	Substituye a:	<i>Nuevo</i>

BIBLIOGRAFIA

*Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos
5a. Edición
Mexico, 1988.*

*The United States Pharmacopeia
U.S.P. XXII
Enero, 1990.*

*Clesceri; L. S.
Standard Methods for the examination of Water and Wastewater
17th. Edición
American Public Health Association
Press, Baltimore 1989.*



Tecnología Farmacéutica

DETERMINACION DE PIROGENOS EN AGUA DESTILADA			Proo.: TFC-C003	Pag: 1 de 8
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Alejandra Pérez C.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

I).- **OBJETIVO:**

Determinar las endotoxinas bacterias presentes en el agua.

II).- **ALCANCE:**

Este procedimiento involucra a profesores, alumnos, testistas, investigadores, personal administrativo y auxiliar que colaboran en el laboratorio de tecnología farmacéutica.

III).- **POLITICAS:**

Es responsabilidad del personal asignado a la operación del equipo, el cumplir con lo que indica este procedimiento.

Es responsabilidad del profesor en turno verificar que se de seguimiento a lo descrito en este procedimiento.

Es responsabilidad del coordinador de la planta, el administrar este procedimiento.

IV).- **SEGURIDAD:**

El personal involucrado en el análisis biológico del agua, debe portar bata blanca limpia y cerrada, cofia, cubrebocas y guantes estériles.

Además deberá observar las indicaciones de seguridad que el equipo y el profesor responsable, le indiquen.

V).- **EQUIPO Y/O MATERIAL REQUERIDO:**

- 1.- Baño de agua a 37[±]1°C.
- 2.- Termómetro.
- 3.- Tubos de ensayo de 18 x 150 mm.
- 4.- Tubos de ensayo de 12 x 75 mm.

**Tecnología Farmacéutica**

DETERMINACION DE PIROGENOS EN AGUA DESTILADA			Peo.: TFC-C003	Pag: 2 de 7
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Alejandra Pérez C.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

- 5.- Gradilla para tubos de 12 x 75 mm.
- 6.- Gradilla para tubos de 18 x 150 mm.
- 7.- Pipeta graduada de 10 ml.
- 8.- Matraces erlenmeyer de 250 ml.
- 9.- Micropipeta de 0.1 ml.
- 10.- Puntas de plástico estériles para la micropipeta.
- 11.- Jeringas desechables de 3 ml. y 5 ml, estériles
- 12.- Reactivo de LAL (PYROTELL).
- 13.- Endotoxina de *E. coli*
- 14.- Agua despirogenizada.
- 15.- Cronómetro.
- 16.- Mezclador vortex.
- 17.- Matraz aforado de 50 ml.

TODO EL MATERIAL DEBE ESTAR LIMPIO Y DESPIROGENIZADO
(Despirogenizar en horno a 250°C durante 1 hora).

VI). - PROCEDIMIENTO:

- 1.- Preparación de la endotoxina, Ver Anexo 1.
- 2.- Preparación del reactivo de LAL, Ver Anexo 2.
- 3.- Prepare el Control Positivo (+) de la siguiente manera:
- 4.- En un tubo de 18 x 150 mm coloque 1 ml. de la solución stock de endotoxina, y añada 9 ml. de muestra problema, agitar vigorosamente con mezclador vortex por 1 min. Rotular como solución A. (NOTA 1)
- 5.- En un tubo de 18 x 150 mm coloque 1 ml. de la solución A y añada 9 ml. de muestra problema, agitar vigorosamente con mezclador vortex por 1 min. Rotular como solución B. (NOTA 1)



Tecnología Farmacéutica

DETERMINACION DE PIROGENOS EN AGUA DESTILADA			Ped.: TFC-C003	Pag: 3 de 8
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Alejandra Pérez C.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

- 6.- En un tubo de 12 x 75 mm coloque 0.1 ml. de la solución B. Rotular el tubo como C(+).
- 7.- Prepare el Control Negativo (-) de la siguiente manera:
- 8.- En un tubo de 12 x 75 mm coloque 0.1 ml. de agua despirogenizada. Rotule el tubo como C(-).
- 9.- Prepare la muestra de la siguiente manera:
- 10.- En un tubo de 12 x 75 mm coloque 0.1 ml. de muestra problema. (Realice esto por duplicado). Rotule los tubos con 1 y 2.
- 11.- A los tubos que están rotulados como C(+), C(-), 1 y 2 agregar 0.1 ml. del reactivo de LAL.
- 12.- Agite cada tubo con el mezclador vortex aproximadamente 7 seg. (NOTA 2).
- 13.- Incubar los tubos a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ durante 60 ± 2 min. en el baño de agua. (NOTA 3).
- 14.- Observar en cada tubo la presencia del gel.
- 15.- Rote cada tubo CUIDADOSAMENTE a un ángulo de pocos grados. Si el gel parece firme se continúa la rotación a 180 grados y si mantiene su forma se considera gel firme. (NOTA 4).
- 16.- En caso de que la muestra problema de un gel firme realice diluciones, Ver Anexo 2.
- 17.- Reportar los resultados de acuerdo a la Tabla 1 y 2.



Tecnología Farmacéutica

DETERMINACION DE PIROGENOS EN AGUA DESTILADA			Peo.: TFC-C003	Pag: 4 de 8
Escrita por: <i>Alejandra Pérez C.</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpizar</i>	Aprobada por: <i>Joaquín Pérez Ruelas</i>	En vigor: <i>Julio 1993.</i>	Substituye a: <i>Nuevo</i>
<p>NOTAS:</p> <ol style="list-style-type: none">1.- Se debe de usar mezclador vortex para que se homogenice la endotoxina.2.- Para homogenizar la mezcla.3.- Una vez incubados los tubos no se deben mover para evitar que se fracture el gel, dando así falsos positivos o falsos negativos.4.- Cuando este rotando los tubos se debe de hacer de la siguiente manera: <i>Tomar el tubo de la parte superior y girarlo lentamente 180 grados.</i> <p>ANEXOS</p> <p>ANEXO No. 1</p> <p>PREPARACION DE ENDOTOXINA:</p> <p><i>Para reconstituir la endotoxina añadir 5 ml. de agua despirogenizada al frasco vial que lo contiene, agitar en el mezclador vortex durante 2 horas, después pasar el contenido a un matraz aforado de 50 ml. y aforar con agua despirogenizada.</i></p> <p><i>La solución tiene una concentración de 10 microgramos / ml.</i></p> <p><i>Etiquetar el matraz como solución stock.</i></p> <p><i>Refrigerar la solución entre 2 a 8°C.</i></p>				



Tecnología Farmacéutica

DETERMINACION DE PIROGENOS EN AGUA DESTILADA			Peo.: TFC-C003	Pag: 5 de 8
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Alejandra Pérez C.	M. Socorro Alpizar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituya a:	Nuevo

ANEXO No. 2

PREPARACION DEL REACTIVO DE LAL:

Hidratar el liofilizado en forma aséptica, añadir 5 ml. de agua despirogenizada con jeringa LENTAMENTE al frasco que lo contiene para evitar que se forme espuma, agite SUAVE Y CONTINUAMENTE el frasco para evitar que se rompa o altere la sensibilidad del reactivo.

PRECAUCION: Una vez hidratado el reactivo de LAL debe destaparse con CUIDADO debido a que esta al vacío.

CURVA DE SENSIBILIDAD:

Realice de la siguiente manera (Se le realizará a cada lote de reactivo).

No. de Dilución	Conc. g/ml.	Muestra No. 1	Muestra No. 2
1	1.0	+	+
2	0.5	+	+
3	0.1	+	+
4	0.075	+	+
5	0.056	+	+
6	0.046	+	+
7	0.0316	+	+
8	0.0226	+	+
9	0.011	-	-
10	0.0056	-	-



Tecnología Farmacéutica

DETERMINACION DE PIROGENOS EN AGUA DESTILADA			Pro.: TFC-C003	Pag: 6 de 8
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	Julio 1993.
Alejandra Pérez C.	M. Socorro Alpiar	Joaquín Pérez Ruelas	Substituye a:	Nuevo

Calculo para obtener la sensibilidad

0.5 UE/ml. — 0.1 g/ml.

X — Concentración del último resultado positivo

X = Concentración de nuestra endotoxina.

ANEXO No. 3

Realice diluciones de su muestra problema de la siguiente manera:

Diluciones	Muestra No. 1	Muestra No. 2
conc.		
1:2		
1:4		
1:8		
1:16		
1:32		
Control (-)		

El cálculo de la concentración de endotoxina en el especimen se multiplica la sensibilidad del PYROTELL (λ) por el recíproco de la dilución del punto final.

Ejemplo:

Conc. = (λ) (4/1) = (0.25 UE/ml.) (4) = 1 UE/ml.

**Tecnología Farmacéutica****DETERMINACION DE PIROGENOS EN
AGUA DESTILADA**

Pro.: TFC-C003

Pag: 7 de 8

Escrita por:

Revisada por:

Aprobada por:

En vigor:

Julio 1993.

Alejandra Pérez C.

M. Socorro Alpizar

Joaquín Pérez Ruelas

Substituye a:

Nuevo

TABLA No. 1

Escala para cuantificar el grado de gelificación del Lisado.

Resultados	Descripción
4+	<i>Gel firme con opacidad considerable.</i>
3+	<i>Gel suave con opacidad moderada o considerable.</i>
2+	<i>Gel frágil con opacidad escasa o moderada y que presenta pequeños granulos adheridos a los lados del tubo cuando este se inclina.</i>
1+	<i>Gel muy frágil con opacidad escasa y que presenta algunos granulos adheridos a los lados del tubo.</i>
-	<i>No hay incremento visible de opacidad o viscosidad.</i>

NOTA: Considerar el resultado 4+ como POSITIVO y los demás como NEGATIVOS.

TABLA No. 2

Reporte de los resultados

TIPO DE ANALISIS	LIMITE
<i>Determinación de Pirógenos: Lisado de Amebocitos de Limulus (LAL)</i>	<i>< 0.25 UE/ml.</i>

**Tecnología Farmacéutica**

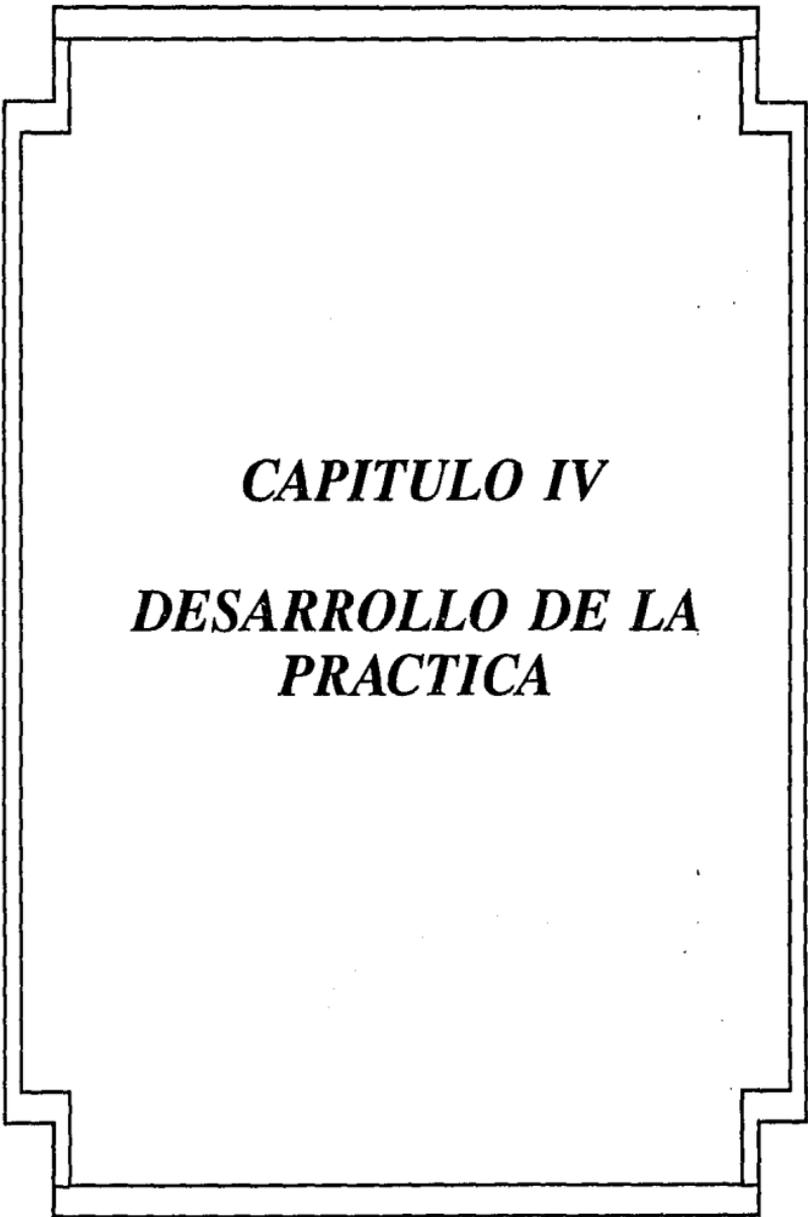
DETERMINACION DE PIROGENOS EN AGUA DESTILADA			Pro.: TFC-C003	Pag: 8 de 8
			Escrita por: <i>Alejandra Pérez C.</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpizar</i>

BIBLIOGRAFIA:

*The United States Pharmacopeia
U.S.P. XXII
Enero, 1990*

*Pintado Morales María Esther
Tesis Profesional " El Metodo para detectar Pirógenos en Conejos y
pruebas de Lisado de Amebocitos de Limulus "
UNAM; Mexico, 1979.*

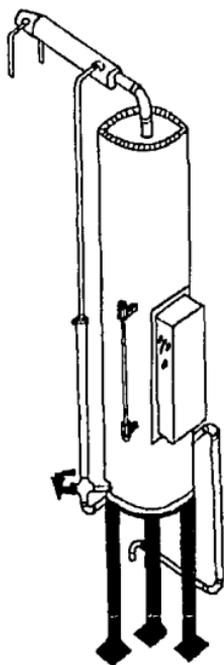
*Instructivo de Limulus Amebocyte Lisate PYROTELL.
Abril, 1990.*



CAPITULO IV

***DESARROLLO DE LA
PRACTICA***

OPERACION UNITARIA: DESTILACION





Tecnología Farmacéutica

OPERACION UNITARIA: DESTILACION			Peo.:TFI-H002-1	Pag: 1 de 16
			Escrita por: <i>Alejandra Pérez C. Arturo Rodríguez P.</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpizar</i>
			Substituye a:	<i>Nuevo</i>

OBJETIVO GENERAL:

Dar a conocer a los alumnos la operación unitaria: DESTILACION y su aplicación dentro de la industria farmacéutica para la obtención de agua de uso farmacéutico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- * Realizar el balance de materia y energía involucrado en la operación del destilador "Decovi".*
- * Dar a conocer a los alumnos la operación unitaria: Destilación*
- * Operar el destilador "Decovi"*
- * Verificar la calidad de agua obtenida y su posible uso farmacéutico por medio de análisis fisicoquímicos, microbiológicos y biológicos (Pirógenos).*

INTRODUCCION:

La operación unitaria DESTILACION consiste en la vaporización súbita de una fracción definida de un líquido, en tal forma que el vapor que se produce se encuentra en equilibrio con el líquido residual, separandose el vapor del líquido para después condensarlo.

VENTAJAS:

- * Elimina todo tipo de contaminantes*
- * Solo requiere de una inversión de capital inicial.*
- * Es de uso continuo.*

**Tecnología Farmacéutica**

OPERACION UNITARIA: DESTILACION				
			Pro.:TFI-H002-1	Pag: 2 de 16
Escrita por: <i>Alejandra Pérez C. Arturo Rodríguez P.</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpizar</i>	Aprobada por: <i>Joaquín Pérez Ruelas</i>	En vigor:	<i>Julio 1993.</i>
			Substituye a:	<i>Nuevo</i>

DESVENTAJAS:

- * Requiere mantenimiento cuidadoso para preservar pureza.
- * Consume gran cantidad de energía.

DESCRIPCION DEL EQUIPO EMPLEADO:

El agua en el destilador es calentada a ebullición, convirtiéndose en vapor que luego es condensado y recibido en un colector. Los contaminantes remanentes en el líquido original se eliminan.

CAPACIDAD: 25 Litros.

ALIMENTACION: 2 l/min.

DESTILADO OBTENIDO: 15 l/hr.

FRECUENCIA: 50/60 Hz.

VOLTAJE: 220/440 Volts.

AMPERAJE: 60 amperes.

PARTES DEL DESTILADOR "DECOVI":

- * Tanque y carcasa de acero inoxidable
- * 12 Resistencias de acero inoxidable
- * Indicador de nivel constante
- * Agua de enfriamiento y alimentación
- * Alimentación de agua precalentada
- * Condensador

**Tecnología Farmaceutica**

OPERACION UNITARIA: DESTILACION			Poo.:TFI-H002-1	Pag: 3 de 16
Escrita por: <i>Alejandra Pérez C. Arturo Rodríguez P.</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpizar</i>	Aprobada por: <i>Joaquín Pérez Ruelas</i>	En vigor:	<i>Julio 1993.</i>
			Substituye a:	<i>Nuevo</i>
<ul style="list-style-type: none">* <i>Desagüe</i>* <i>Indicador del nivel de agua</i>* <i>Ventilación atmosférica</i>* <i>Salida de agua destilada</i>* <i>Desconcentrador</i>* <i>Caja de control:</i><ul style="list-style-type: none">- <i>Interruptor de encendido y apagado</i>- <i>Indicador de corriente y calentamiento</i>- <i>Alarma sonora de falta de agua</i>- <i>Bujía indicadora de nivel de agua</i>				
MATERIAL: <ul style="list-style-type: none">* <i>7 Matraces erlenmeyer de 250 ml.</i>* <i>1 Matraz erlenmeyer de 1000 ml.</i>* <i>2 Pipetas graduadas de 10 ml.</i>* <i>4 Pipetas graduadas de 5 ml.</i>* <i>4 Pipetas graduadas de 1 ml.</i>* <i>1 Probeta de 100 ml.</i>* <i>1 Probeta de 25 ml.</i>* <i>1 Probeta de 1000 ml. de plástico.</i>* <i>1 Cronómetro.</i>* <i>1 Termómetro de -10 a 150 °C.</i>* <i>1 Matraz ajorado de 50 ml.</i>* <i>1 Vaso de pp de 1000 ml. de plástico.</i>* <i>1 Vaso de pp de 100 ml.</i>* <i>2 Tubos Nessler de 50 ml.</i>* <i>Parrilla con termóstato.</i>* <i>Papel aluminio y papel parafilm.</i>* <i>Papel pH</i>* <i>Perilla de succión.</i>				

**Tecnología Farmacéutica**

OPERACION UNITARIA: DESTILACION				
			Peo.:TFI-H002-1	Pag: 4 de 16
Escrita por: <i>Alejandra Pérez C. Arturo Rodríguez P.</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpizar</i>	Aprobada por: <i>Joaquín Pérez Ruelas</i>	En vigor:	<i>Julio 1993.</i>
			Substituye a:	<i>Nuevo</i>
<ul style="list-style-type: none">* <i>Gasa estéril</i>* <i>Etanol al 75% (Sanitizante)</i>* <i>Perlas de ebullición</i>* <i>Agitador de vidrio</i>* <i>Reactivos para análisis fisicoquímico:</i>* <i>SR de Nitrato de plata</i>* <i>SR de Cloruro de bario</i>* <i>SR de Hidroxido de calcio.</i>* <i>SR de Oxalato de amonio.</i>* <i>SR de Acido sulfúrico recién preparado (Agua sulfúdrada).</i>* <i>SR de Yoduro de potasio-mercurico alcalino (Reactivo Nessler).</i>* <i>Solución de amoniaco concentración 0.3 ppm.</i>* <i>Solución 0.1 N de permanganato de potasio.</i>* <i>Acido nítrico conc.</i>* <i>Acido sulfúrico 2 N.</i>* <i>Acido acético conc.</i>* <i>Agua destilada</i>				

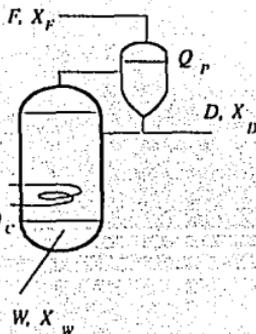
**Tecnología Farmacéutica****OPERACION UNITARIA: DESTILACION**

Pco.:TFI-H002-1

Pag: 5 de 16

Escrita por:
Alejandra Pérez C.
*Arturo Rodríguez P.*Revisada por:
*M. Socorro Alpizar*Aprobada por:
*Joaquín Pérez Ruelas*En vigor: *Julio 1993.*Substituye a: *Nuevo***BALANCE DE MATERIA Y ENERGIA****REGIMEN ESTACIONARIO****BALANCE DE MATERIA**

$$F = W + D$$

**BALANCE DE MATERIA POR COMPONENTE**

$$FX_F = WX_w + DX_D$$

BALANCE DE ENERGIA

$$FH_F + Q_c + Q_p = DH_D + WH_W$$

DONDE:*F* = ALIMENTACION (l/hr.)*D* = DESTILADO (l/hr.)*W* = DESCARGA (l/hr.)*X_i* = FRACCION MOL*H_i* = ENTALPIA (Joules/mol K)*Q_c* = CALOR SUMINISTRADO (cal.)*Q_p* = CALOR PERDIDO (cal.)



Tecnología Farmacéutica

OPERACION UNITARIA: DESTILACION			Peo.:TFI-H002-1	
			Pag: 6 de 16	
Escrita por: <i>Alejandra Pérez C. Arturo Rodríguez R.</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpizar</i>	Aprobada por: <i>Joaquín Pérez Ruelas</i>	En vigor:	<i>Julio 1993.</i>
			Substituye a:	<i>Nuevo</i>
<p>JUSTIFICACIONES.</p> <p><i>El equipo empleado para la realización de este trabajo fue un destilador "Decovi", el cual fue una donación a la Facultad de Química; este equipo no contaba con manuales de operación, ni ecuaciones de diseño por lo cual se le realizaron experimentos de prueba y error en su operación.</i></p> <p><i>Las pruebas realizadas son las siguientes:</i></p> <p><i>Se alimento a razón de 4 l/min. y se observo que el calor suministrado al equipo no era el suficiente para evaporar dicha alimentación, provocando desbordamiento en el equipo.</i></p> <p><i>Se alimento a razón de 1 l/min. y se observo que el nivel de agua no permanecía constante con el mismo calor suministrado, presentando una gran pérdida de vapor ya que el agua que se alimenta es la misma que nos sirve de enfriamiento.</i></p> <p><i>Se alimento a razón de 2 l/min. y se observo que el nivel de agua permanecía constante con el mismo calor suministrado, teniendo un buen funcionamiento el equipo y obteniendo menor pérdida de agua.</i></p> <p><i>De acuerdo a los experimentos realizados se determino alimentar a razón de 2 l/min., optimizando de esta manera el equipo y determinando que se trataba de una destilación simple por lo cual las ecuaciones planteadas fueron las siguientes:</i></p>				

**Tecnología Farmacéutica**

OPERACION UNITARIA: DESTILACION			Peo.: TFI-H002-1	Pag: 7 de 16
			Escrita por: <i>Alejandra Pérez C. Arturo Rodríguez P.</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpízar</i>
			Substituye a:	<i>Nuevo</i>

CALCULOS:

ALIMENTACION: 120 l/hr
CAPACIDAD: 25.210 l/hr
DESCARGA: 79.380 l/hr
VOLTAJE: 220 volts
RESISTENCIA: 18 ohms
ENTALPIA DE FORMACION: - 2.420 ES J/mol°K

TEMP. DE EBULLICION: 92°C
TEMP. INICIAL DEL AGUA: 18°C
TEMP. DE DESCARGA: 70°C
TEMP. DEL DESTILADO: 62°C

BALANCE DE MATERIA:

$$F = W + D$$

despejando D: Obtenemos:

$$D = F - W.$$

para determinar la alimentación F tenemos:

$$F = \text{Alimentación} - \text{Capacidad del equipo}$$

$$F = 120.0 \text{ l/hr} - 25.210 \text{ l/hr}$$

$$F = 94.79 \text{ l/hr.}$$

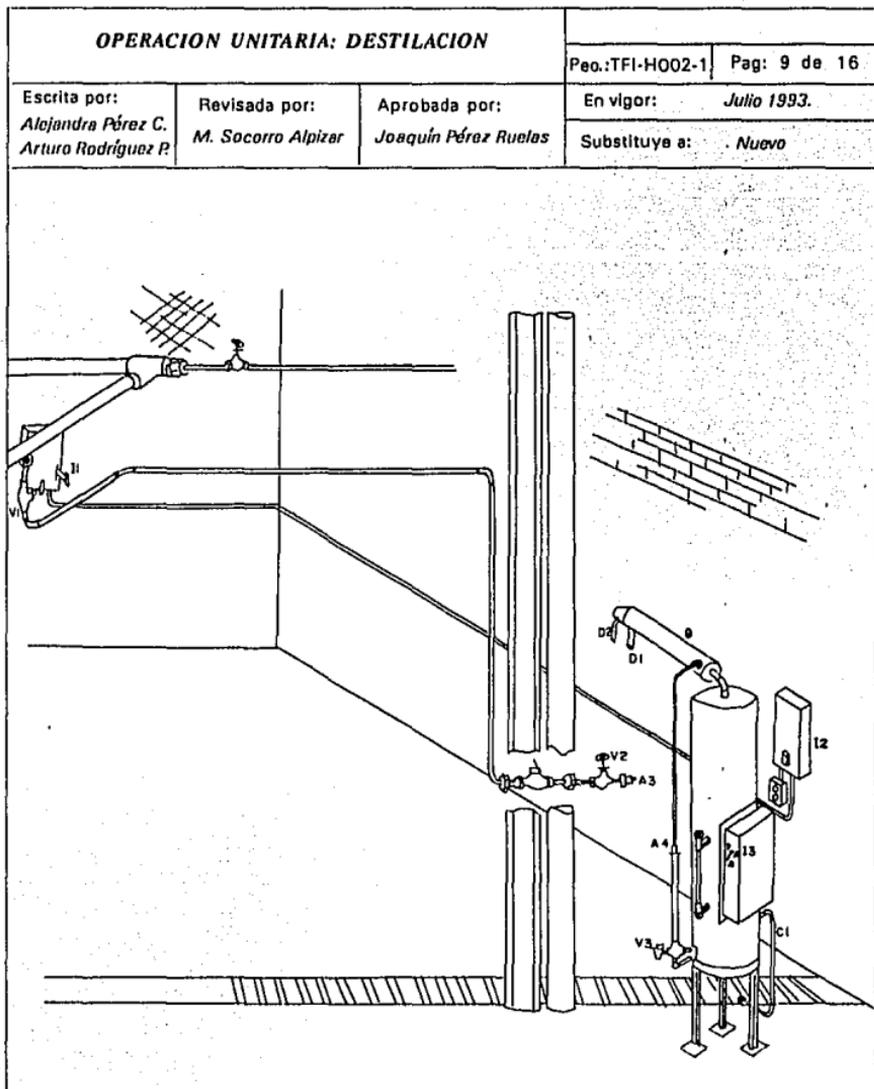
Sustituyendo tenemos:

$$D = 94.79 \text{ l/hr.} - 79.38 \text{ l/hr.}$$

$$D = 15.41 \text{ l/hr.}$$



Tecnología Farmacéutica





Tecnología Farmacéutica

OPERACION UNITARIA: DESTILACION				
			Pro.:TFI-H002-1	Pag: 10 de 16
Escrita por: <i>Alejandra Pérez C. Arturo Rodríguez P.</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpizar</i>	Aprobada por: <i>Joaquín Pérez Ruelas</i>	En vigor:	<i>Julio 1993.</i>
			Substituye a:	<i>Nuevo</i>

PROCEDIMIENTO:

- 1.- Abrir a la mitad de su totalidad la válvula (V1). Ver diagrama.
- 2.- Con ayuda de una gasa estéril y un aspersionador que contiene etanol al 75% limpiar perfectamente conexión rápida (macho) de PVC (A3).
- 3.- Con el aspersionador y la gasa estéril que contiene etanol al 75% sanitizar la manguera de TAYGON, conexión rápida (hembra) de PVC (M1) y conectar en conexión rápida (macho) de PVC (A3).
- 4.- Abrir totalmente la válvula (V2) y drenar 5 litros de agua potable.
- 5.- Cerrar la válvula (V2)
- 6.- Con ayuda de una gasa estéril nueva y un aspersionador que contiene etanol al 75% sanitizar la alimentación al destilador (D1) y conectar manguera de TAYGON (M1)
- 7.- Con ayuda de una gasa estéril nueva y un aspersionador que contiene etanol al 75% limpiar perfectamente la salida de agua destilada (D2) y conectar manguera de recolección de NALGENE (1/4" ID) esterilizada (M2)
- 8.- Verificar y anotar la lectura del medidor (CL1)
- 9.- Abrir válvula (V2) y controlar el flujo: 2 l/min.
- 10.- Colocar en la descarga del tubo de desagüe (C1), un vaso de pp. de 1000 ml. para recolectar la pérdida de agua.
- 11.- Encender interruptor (I1) e (I3)
- 12.- Cuando se alcance el nivel indicado de llenado cerrar la válvula (V2)

**Tecnología Farmacéutica**

OPERACION UNITARIA: DESTILACION			Peo.:TFI-H002-1	
			Pag: 11 de 16	
Escrita por: <i>Alejandra Pérez C. Arturo Rodríguez P.</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpizar</i>	Aprobada por: <i>Joaquín Pérez Ruelas</i>	En vigor:	<i>Julio 1993.</i>
			Substituye a:	<i>Nuevo</i>
<p>13.- Encender interruptor (I2)</p> <p>14.- Colocar probeta de 1000 ml. de plástico y esperar aproximadamente 15 min. para obtener agua destilada, tomando el tiempo en que se recolectan 1000 ml. de agua</p> <p>15.- Cuando aparezca el primer destilado, abrir la válvula (V2) y controlar el flujo ≈ 2 l/min.</p> <p>16.- Colocar en la descarga del tubo de desagüe (C1), un vaso de pp. de 1000 ml. de plástico para recolectar la pérdida de agua</p> <p>17.- En caso de que el equipo arroje agua por (A4), cerrar un poco la válvula (V2)</p> <p>18.- Una vez obtenido el volumen deseado de agua destilada realizar lo siguiente:</p> <p>19.- Cerrar válvula (V2)</p> <p>20.- Apagar interruptor (I2); (I3) e (I1).</p> <p>21.- Anotar la lectura del medidor (CL1)</p> <p>22.- Desagüar el destilador con la válvula (V3), colocando un colector o manguera al drenaje</p> <p>23.- Desconectar manguera de TAYGON (M1) de conexión rápida (A3) y esperar a que se vacíe el condensador (9)</p> <p>24.- Desconectar manguera de TAYGON (M1) y de NALGENE (M2) de sus respectivas conexiones en (D1) y (D2)</p>				

**Tecnología Farmacéutica**

OPERACION UNITARIA: DESTILACION			Peo.:TFI-H002-1	Pag: 12 de 16
Escrita por: <i>Alejandra Pérez C. Arturo Rodríguez P.</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpizar</i>	Aprobada por: <i>Joaquín Pérez Ruelas</i>	En vigor:	<i>Julio 1993.</i>
			Substituye a:	<i>Nuevo</i>
<p>25.- <i>Con ayuda de gasa estéril nueva y un aspersor con etanol al 75% limpiar perfectamente las conexiones (D1), (D2), y (A3)</i></p> <p>26.- <i>Proteger con papel aluminio las conexiones (D1), (D2), y (A3)</i></p> <p>OPERACION DE MUESTREO:</p> <ol style="list-style-type: none"><i>Limpiar con gasa estéril y etanol al 75% la punta de la manguera de NALGENE (M2).</i><i>Drenar 2 litros de agua destilada</i><i>Enjuagar el matraz de 1000 ml.; 2 o 3 veces con el agua que se esta destilando en el punto de muestreo</i><i>Tomar aproximadamente 1000 ml. de muestra, verifique la temperatura y tape el matraz rápidamente con papel aluminio</i><i>Identificar la muestra de la siguiente manera:</i><ul style="list-style-type: none"><i>- Tipo de muestra:</i><i>- Número de lote:</i><i>- Punto de muestreo:</i><i>- Hora:</i><i>- Fecha:</i><i>- Tipo de análisis:</i><i>- Muestra tomada por:</i><i>- Temperatura del destilado:</i>				

**Tecnología Farmacéutica**

OPERACION UNITARIA: DESTILACION			Peo.:TFI-H002-1	Pag: 13 de 16
			En vigor: Julio 1993.	
Escrita por: <i>Alejandra Pérez C. Arturo Rodríguez P.</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpízar</i>	Aprobada por: <i>Joaquín Pérez Ruelas</i>	Substituye a: Nuevo	

ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICOS

- 1.- *Descripción: Líquido transparente, incoloro, inodoro y sin sabor.*
- 2.- *pH: Medir con el potenciómetro Corning M220. Ref. Peo. Operación del Potenciómetro Corning M220*
- 3.- *Cloruros: 100 ml. de muestra + 5 gotas de ácido nítrico conc. + 1 ml. de SR de nitrato de plata, mezclar; después de 15' min. No hay opalescencia.*
- 4.- *Sulfatos: 100 ml. de muestra + 1 ml. de SR de cloruro de bario, mezclar. No hay turbidez.*
- 5.- *Amoniaco: Control: 100 ml. de agua destilada + 1 ml. de amoniaco (0.3 ppm.) + 2 ml. de reactivo Nessler. Concentración de 0.3 ppm.*
Problema: 100 ml. muestra + 2 ml. de reactivo Nessler, mezclar. No mayor a 0.3 ppm.
Compare la coloración del Control contra su muestra problema.
- 6.- *Calcio: 100 ml. de muestra + 2 ml. de SR de oxalato de amonio, mezclar. No hay turbidez.*
- 7.- *Bióxido de carbono: 25 ml. de muestra + 25 ml. de SR de hidróxido de calcio, tapar con papel parafilm, mezclar. No hay turbidez.*
- 8.- *Metales Pesados: Problema: En un tubo Nessler a 40 ml. de muestra ajustar el pH (3 - 4) con ácido acético conc. + 10 ml. de SR de ácido sulfhídrico, mezclar, después de 10 min. comparar contra el control.*
Control: En un tubo Nessler a 40 ml. de agua destilada añadir la misma cantidad de ácido acético que la muestra + 10 ml. de SR de ácido sulfhídrico, mezclar, después de 10 min. Comparar contra la muestra problema.

**Tecnología Farmacéutica****OPERACION UNITARIA: DESTILACION**

Peo.:TFI-H002-1

Pag: 14 de 16

Escrita por:
*Alejandra Pérez C.
Arturo Rodríguez P.*Revisada por:
*M. Socorro Alpizar*Aprobada por:
*Joaquín Pérez Ruelas*En vigor: *Julio 1993.*Substituye a: *Nuevo*

9.- *Sustancias Oxidables: 100 ml. de muestra + 10 ml. de ácido sulfúrico 2 N + 0.1 ml. de permanganato de potasio 0.1 N; colocar una perla de ebullición, calentar a ebullición durante 10 min. No desaparece la coloración rosa.*

CONTENIDO DEL REPORTE:

Variable Equipo	L1	L2	T1	T2	T3	T4	V1	V2	V3	t1

L1: Lectura del medidor antes de la alimentación al destilador.

T4: Temperatura de descarga o descarga.

L2: Lectura del medidor al finalizar la operación de destilación.

V1: Volumen de agua de deságüe antes de empezar la operación de destilación.

T1: Temperatura de alimentación.

V2: Volumen de alimentación.

T2: Temperatura del destilado.

V3: Volumen de agua de deságüe al finalizar la operación de destilación.

T3: Temperatura del agua del tanque al finalizar la operación de destilación.

t1: Tiempo de alimentación.

*** Reportar:**

- Capacidad del equipo empleado.
- Flujo de alimentación.
- Flujo de descarga
- Flujo de destilado
- Calor perdido
- Calor suministrado
- Entalpías
- Análisis Físicoquímicos de acuerdo a F.N.E.U.M. Sa. Edición y U.S.P. XXII



Tecnología Farmacéutica

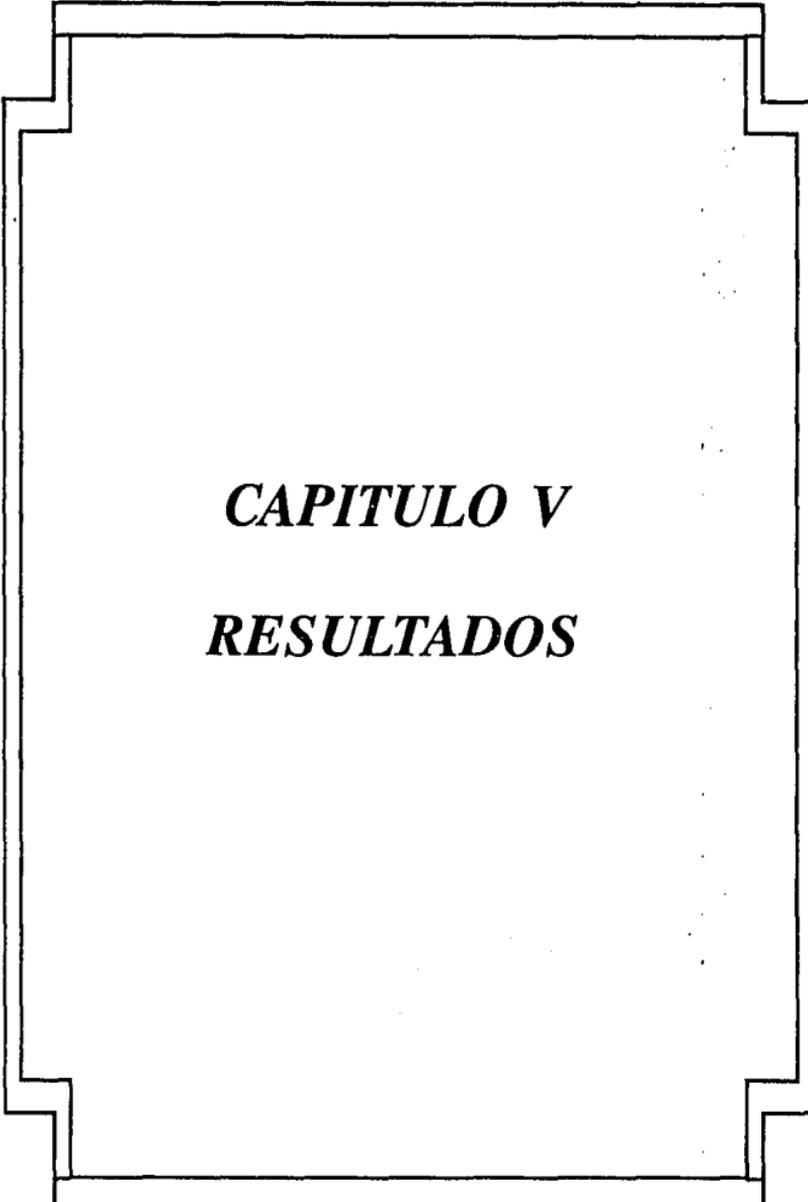
OPERACION UNITARIA: DESTILACION			Peo.:TFI-H002-1	Pag: 15 de 16
Escrita por: <i>Alejandra Pérez C. Arturo Rodríguez P.</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpizar</i>	Aprobada por: <i>Joaquín Pérez Ruelas</i>	En vigor: <i>Julio 1993.</i>	
			Substituye a: <i>Nuevo</i>	
<p>- <i>Análisis de resultados.</i></p> <p>- <i>Conclusiones.</i></p> <p>CUESTIONARIO:</p> <ol style="list-style-type: none"><i>1.- Explique en que consiste la operación unitaria: destilación.</i><i>2.- En que procesos de la industria alimenticia y farmacéutica se utiliza la operación unitaria de destilación.</i><i>3.- Qué tipo de destilación se lleva a cabo durante la realización de esta práctica?</i><i>4.- Clasificación del agua en la industria farmacéutica</i><i>5.- Mencione los métodos de purificación de agua; empleados en la industria farmacéutica y explique brevemente cada uno de ellos.</i><i>6.- Mencione ventajas y desventajas de los métodos de purificación de agua.</i><i>7.- Determinaciones fisicoquímicas que se le efectúan al agua destilada en la industria farmacéutica.</i><i>8.- Mencione las especificaciones fisicoquímicos y microbiológicos de agua potable, agua deionizada, agua destilada y agua inyectable</i><i>9.- Definir: Muestra, Muestreo.</i><i>10.- Qué entiende usted por agua dura y como se expresa.?</i><i>11.- Qué variables hay que controlar en una destilación.?</i>				

**Tecnología Farmacéutica**

OPERACION UNITARIA: DESTILACION			Peo.:TFI-H002-1	Pag: 16 de 16
Escrita por: <i>Alejandra Pérez C. Arturo Rodríguez P.</i>	Revisada por: <i>M. Socorro Alpizar</i>	Aprobada por: <i>Joaquín Pérez Ruelas</i>	En vigor:	<i>Julio 1993.</i>
			Substituye a:	<i>Nuevo</i>

BIBLIOGRAFIA:

- * *Foust, Alan S.*
Principios de Operaciones Unitarias.
Ed. Continental S. A. de C. V.
Mexico, 1989.
- * *Helman, J.*
Farmacotécnica Teórica y Práctica
Tomo III
Cia. Editorial Continental S. A. de C. V.
Mexico, 1984.
- * *McCabe, W. L.*
Unit Operation of Chemical Engineering.
Ed. Mc Graw - Hill Book Company
Nueva York, 1976.
- * *Reid, Robert C.*
The properties of gases & liquids
Ed. McGraw-Hill Book Company
4a. Edición
New York, 1987
- * *Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos*
5a. edición; México, 1988.
- * *The United States Pharmacopeia*
U. S. P. XXII; Enero, 1990.
- * *Peo. TFI-H002 " Operación del Destilador Decovi " .*
- * *Peo. TFC-G001 " Muestreo del Sistema de Agua/Tecnología Farmacéutica*
Facultad de Química/U.N.A.M. " .
- * *Peo. TFC-C002 " Análisis Fisicoquímico del Agua para uso farmacéutico " .*



CAPITULO V
RESULTADOS

RESULTADOS FISICOQUIMICOS PRELIMINARES DE AGUA POTABLE

ESPECIFICACIONES	NUMERO DE LOTE ANALIZADO		
	TFII260293-AA	TFII10393-AA	TFII020393-AA
DESCRIPCION: Líq. transparente	Líqu. con poca opalescencia	Líqu. transparente	Líqu. transparente
OLOR: Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro
SABOR: Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor
pH: 7.0 a 9.0	7.1	7.1	7.3
CLORUROS: No mayor a 200 ppm.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.
CALCIO: No mayor a 75 ppm.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SULFATOS: No mayor a 60 mg/100 ml.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
AMONIACO: No mayor a 0.3 ppm.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.
BIOXIDO DE CARBONO: Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.
SOLIDOS TOTALES: No mayor a 50 mg/100 ml. (0.05%)	31.7 mg/100ml (0.0317%) Satisface prueba FNEUM.	30.9 mg/100ml (0.0309%) Satisface prueba FNEUM.	35.8 mg/100ml (0.0358%) Satisface prueba FNEUM.

RESULTADOS FISICOQUIMICOS PRELIMINARES DE AGUA ABLANDADA

ESPECIFICACIONES	NUMERO DE LOTE ANALIZADO		
	TFII250293-AA	TFII260293-AA	TFII1010393-AA
DESCRIPCION: Líq. transparente	Líqu. transparente con residuos cafes	Líqu. transparente	Líqu. transparente
OLOR: Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro
SABOR: Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor
pH: 5.0 a 7.0	7.0	7.6	7.3
CLORUROS: No mayor a 0.5 ppm.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.
CALCIO: Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.
SULFATOS: Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.
AMONIACO: No mayor a 0.3 ppm.	> 0.3ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3ppm. No satisface prueba FNEUM.
BIOXIDO DE CARBONO: Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.
SOLIDOS TOTALES: No mayor a 1 mg/100 ml. (0.001 %)	22.5mg/100ml. (0.0225%) No satisface prueba FNEUM.	24.3mg/100ml. (0.0243%) No satisface prueba FNEUM.	32.7 mg/100ml. (0.0327%) No satisface prueba FNEUM.

RESULTADOS FISICOQUIMICOS PRELIMINARES DE AGUA DESTILADA

ESPECIFICACIONES	NUMERO DE LOTE ANALIZADO			
	TFII250293-AA	TFII260293-AA	TFII1010393-AA	TFII020393-AA
DESCRIPCION: Líq. transparente	Líqu. transparente	Líqu. transparente	Líqu. transparente	Líqu. transparente
OLOR: Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro
SABOR: Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor
pH: 5.0 a 7.0	6.70	6.80	6.20	5.70
CLORUROS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.
CALCIO: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SULFATOS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
AMONIACO: No mayor a 0.3 ppm.	>0.3ppm. No satisface prueba FNEUM.	>0.3ppm. No satisface prueba FNEUM.	>0.3ppm. No satisface prueba FNEUM.	<0.3ppm. Satisface prueba FNEUM.
BIOXIDO DE CARBONO: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SOLIDOS TOTALES: No mayor a 1 mg/100 ml. (0.001%)	1.4 mg/100 ml. (0.0014%) No satisface prueba FNEUM.	0.3 mg/100 ml. (0.0003%) Satisface prueba FNEUM.	0.2 mg/100 ml. (0.0002%) Satisface prueba FNEUM.	1.4 mg/100 ml. (0.0014%) No satisface prueba FNEUM.

RESULTADOS FISICOQUIMICOS DE AGUA POTABLE

ESPECIFICACIONES	NUMERO DE LOTE ANALIZADO		
	TFII230393-AA	TFII240393-AA	TFII250393-AA
DESCRIPCION: Líq. transparente	Líqu. transparente	Líqu. transparente	Líqu. transparente
OLOR: Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro
SABOR: Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor
pH: 7.0 a 9.0	7.10	7.29	7.30
CLORUROS: No mayor a 200 ppm.	No satisface prueba FNEUM.	274.75 ppm. No satisface prueba FNEUM.	267.75 ppm. No satisface prueba FNEUM.
CALCIO: No mayor a 75 ppm.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SULFATOS: No mayor a 60 mg/100 ml.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
AMONIACO: No mayor a 0.3 ppm.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.
BIOXIDO DE CARBONO: Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.
SUSTANCIAS OXIDABLES: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SOLIDOS TOTALES: No mayor a 50 mg/100 ml. (0.05 %)	35.1 mg/100 ml. (0.0351 %) Satisface prueba FNEUM.	30.0 mg/100 ml. (0.030 %) Satisface prueba FNEUM.	38.5 mg/100 ml. (0.0385 %) Satisface prueba FNEUM.
METALES PESADOS: Satisface prueba FNEUM.

RESULTADOS FISICOQUIMICOS DE AGUA POTABLE

ESPECIFICACIONES	NUMERO DE LOTE ANALIZADO		
	TFII290393-AA	TFII300393-AA	TFII310393-AA
DESCRIPCION: <i>Liq. transparente</i>	<i>Liq. transparente</i>	<i>Liq. transparente</i>	<i>Liq. transparente</i>
OLOR: <i>Inodoro</i>	<i>Inodoro</i>	<i>Inodoro</i>	<i>Inodoro</i>
SABOR: <i>Sin sabor</i>	<i>Sin sabor</i>	<i>Sin sabor</i>	<i>Sin sabor</i>
pH: <i>7.0 a 9.0</i>	<i>7.20</i>	<i>7.72</i>	<i>7.29</i>
CLORUROS: <i>No mayor a 200 ppm.</i>	<i>197.75 ppm. Satisface prueba FNEUM.</i>	<i>159.25 ppm. Satisface prueba FNEUM.</i>	<i>171.50 ppm. Satisface prueba FNEUM.</i>
CALCIO: <i>No mayor a 75 ppm.</i>	<i>30 ppm. Satisface prueba FNEUM.</i>	<i>33 ppm. Satisface prueba FNEUM.</i>	<i>29 ppm. Satisface prueba FNEUM.</i>
SULFATOS: <i>No mayor a 60 mg/100 ml.</i>	<i>Satisface prueba FNEUM.</i>	<i>Satisface prueba FNEUM.</i>	<i>Satisface prueba FNEUM.</i>
AMONIACO: <i>No mayor a 0.3 ppm.</i>	<i>> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.</i>	<i>> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.</i>	<i>> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.</i>
BIOXIDO DE CARBONO: <i>Satisface prueba FNEUM.</i>	<i>No satisface prueba FNEUM.</i>	<i>No satisface prueba FNEUM.</i>	<i>No satisface prueba FNEUM.</i>
SUSTANCIAS OXIDABLES: <i>Satisface prueba FNEUM.</i>	<i>Satisface prueba FNEUM.</i>	<i>Satisface prueba FNEUM.</i>	<i>Satisface prueba FNEUM.</i>
SOLIDOS TOTALES: <i>No mayor a 50 mg/100 ml. (0.05 %)</i>	<i>31.8 mg/100 ml. (0.0318 %) Satisface prueba FNEUM.</i>	<i>33.4 mg/100 ml. (0.0334 %) Satisface prueba FNEUM.</i>	<i>34.9 mg/100 ml. (0.0349 %) Satisface prueba FNEUM.</i>
METALES PESADOS: <i>Satisface prueba FNEUM.</i>

RESULTADOS FISICOQUIMICOS DE AGUA POTABLE

ESPECIFICACIONES	NUMERO DE LOTE ANALIZADO		
	TFII280493-AA	TFII030593-AA	TFII040593-AA
DESCRIPCION: Líq. transparente	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente
OLOR: Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro
SABOR: Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor
pH: 7.0 a 9.0	7.25	7.24	7.06
CLORUROS: No mayor a 200 ppm.	161.53 ppm. Satisface prueba FNEUM.	150.88 ppm. Satisface prueba FNEUM.	154.43 ppm. Satisface prueba FNEUM.
CALCIO: No mayor a 75 ppm.	27 ppm. Satisface prueba FNEUM.	25 ppm. Satisface prueba FNEUM.	25 ppm. Satisface prueba FNEUM.
SULFATOS: No mayor a 60 mg/100 ml.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
AMONIACO: No mayor a 0.3 ppm.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.
BIOXIDO DE CARBONO: Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.
SUSTANCIAS OXIDABLES: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SOLIDOS TOTALES: No mayor a 50 mg/100 ml. (0.05%)	32.5 mg/100 ml. (0.0325%) Satisface prueba FNEUM.	33 mg/100 ml. (0.033%) Satisface prueba FNEUM.	32.9 mg/100 ml. (0.0329%) Satisface prueba FNEUM.
METALES PESADOS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.

RESULTADOS FISICOQUIMICOS DE AGUA POTABLE

ESPECIFICACIONES	NUMERO DE LOTE ANALIZADO		
	TFIII10593-AA	TFIII20593-AA	TFIII30593-AA
DESCRIPCION: Líq. transparente	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente
OLOR: Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro
SABOR: Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor
pH: 7.0 a 9.0	7.21	7.47	7.23
CLORUROS: No mayor a 200 ppm.	161.53 ppm. Satisface prueba FNEUM.	156.2 ppm. Satisface prueba FNEUM.	157.98 ppm. Satisface prueba FNEUM.
CALCIO: No mayor a 75 ppm.	22 ppm. Satisface prueba FNEUM.	21 ppm. Satisface prueba FNEUM.	22 ppm. Satisface prueba FNEUM.
SULFATOS: No mayor a 60 mg/100 ml.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
AMONIACO: No mayor a 0.3 ppm.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.
BIOXIDO DE CARBONO: Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.
SUSTANCIAS OXIDABLES: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SOLIDOS TOTALES: No mayor a 50 mg/100 ml. (0.05 %)	34.8 mg/100 ml. (0.0348 %) Satisface prueba FNEUM.	34 mg/100 ml. (0.034 %) Satisface prueba FNEUM.	35 mg/100 ml. (0.036 %) Satisface prueba FNEUM.
METALES PESADOS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.

RESULTADOS FISICOQUIMICOS DE AGUA POTABLE

ESPECIFICACIONES	NUMERO DE LOTE ANALIZADO		
	TFII240593-AA	TFII250593-AA	TFII260593-AA
DESCRIPCION: Lq. transparente	Lq. transparente	Lq. transparente	Lq. transparente
OLOR: Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro
SABOR: Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor
pH: 7.0 a 9.0	7.11	6.96	6.91
CLORUROS: No mayor a 200 ppm.	129.58 ppm. Satisface prueba FNEUM.	131.35 ppm. Satisface prueba FNEUM.	127.8 ppm. Satisface prueba FNEUM.
CALCIO: No mayor a 75 ppm.	23 ppm. Satisface prueba FNEUM.	21 ppm. Satisface prueba FNEUM.	21 ppm. Satisface prueba FNEUM.
SULFATOS: No mayor a 60 mg/100 ml.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
AMONIACO: No mayor a 0.3 ppm.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.
BIOXIDO DE CARBONO: Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.
SUSTANCIAS OXIDABLES: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SOLIDOS TOTALES: No mayor a 50 mg/100 ml. (0.05 %)	33.9 mg/100 ml. (0.0339 %) Satisface prueba FNEUM.	36 mg/100 ml. (0.036 %) Satisface prueba FNEUM.	34.1 mg/100 ml. (0.0341 %) Satisface prueba FNEUM.
METALES PESADOS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.

RESULTADOS FISICOQUIMICOS DE AGUA DESTILADA

ESPECIFICACIONES	NUMERO DE LOTE ANALIZADO		
	TFII230393-AA	TFII240393-AA	TFII250393-AA
DESCRIPCION: Líq. transparente	Líqu. transparente	Líqu. transparente	Líqu. transparente
OLOR: Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro
SABOR: Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor
pH: 5.0 a 7.0	7.40	6.84	6.30
CLORUROS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
CALCIO: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SULFATOS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
AMONIACO: No mayor a 0.3 ppm.	< 0.3 ppm Satisface prueba FNEUM.	< 0.3 ppm Satisface prueba FNEUM.	< 0.3 ppm Satisface prueba FNEUM.
BIOXIDO DE CARBONO: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SUSTANCIAS OXIDABLES: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SOLIDOS TOTALES: No mayor a 1 mg/100 ml. (0.001%)	0.2 mg/100 ml. (0.0002%) Satisface prueba FNEUM.	0.5 mg/100 ml. (0.0005%) Satisface prueba FNEUM.	0.1 mg/100 ml. (0.0001%) Satisface prueba FNEUM.
METALES PESADOS: Satisface prueba FNEUM.

RESULTADOS FISICOQUIMICOS DE AGUA DESTILADA

ESPECIFICACIONES	NUMERO DE LOTE ANALIZADO		
	TFII290393-AA	TFII300393-AA	TFII310393-AA
DESCRIPCION: Lq. transparente	Lq. transparente	Lq. transparente	Lq. transparente
OLOR: Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro
SABOR: Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor
pH: 5.0 a 7.0	5.90	5.94	5.80
CLORUROS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
CALCIO: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SULFATOS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
AMONIACO: No mayor a 0.3 ppm.	<0.3ppm Satisface prueba FNEUM.	<0.3ppm Satisface prueba FNEUM.	<0.3ppm Satisface prueba FNEUM.
BIOXIDO DE CARBONO: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SUSTANCIAS OXIDABLES: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SOLIDOS TOTALES: No mayor a 1 mg/100 ml. (0.001 %)	0.4 mg/100 ml. (0.0004 %) Satisface prueba FNEUM.	0.5 mg/100 ml. (0.0005 %) Satisface prueba FNEUM.	0.2 mg/100 ml. (0.0002 %) Satisface prueba FNEUM.
METALES PESADOS: Satisface prueba FNEUM.

RESULTADOS FISICOQUIMICOS DE AGUA DESTILADA

ESPECIFICACIONES	NUMERO DE LOTE ANALIZADO		
	TF11280493-AA	TF11030593-AA	TF11040593-AA
DESCRIPCION: Líq. transparente	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente
OLOR: Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro
SABOR: Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor
pH: 5.0 a 7.0	6.03	5.99	5.86
CLORUROS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
CALCIO: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SULFATOS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
AMONIACO: No mayor a 0.3 ppm.	< 0.3 ppm Satisface prueba FNEUM.	< 0.3 ppm Satisface prueba FNEUM.	< 0.3 ppm Satisface prueba FNEUM.
BIOXIDO DE CARBONO: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SUSTANCIAS OXIDABLES: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SOLIDOS TOTALES: No mayor a 1 mg/100 ml. (0.001 %)	0.1 mg/100 ml. (0.0001 %) Satisface prueba FNEUM.	0.1 mg/100 ml. (0.0001 %) Satisface prueba FNEUM.	0.1 mg/100 ml. (0.0001 %) Satisface prueba FNEUM.
METALES PESADOS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.

RESULTADOS FISICOQUIMICOS DE AGUA DESTILADA

ESPECIFICACIONES	NUMERO DE LOTE ANALIZADO		
	TF1110593-AA	TF11120593-AA	TF11130593-AA
DESCRIPCION: Líq. transparente	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente
OLOR: Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro
SABOR: Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor
pH: 5.0 a 7.0	6.27	6.17	6.74
CLORUROS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
CALCIO: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SULFATOS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
AMONÍACO: No mayor a 0.3 ppm.	< 0.3 ppm Satisface prueba FNEUM.	< 0.3 ppm Satisface prueba FNEUM.	< 0.3 ppm Satisface prueba FNEUM.
BIOXIDO DE CARBONO: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SUSTANCIAS OXIDABLES: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SOLIDOS TOTALES: No mayor a 1 mg/100 ml. (0.001 %)	0.1 mg/100 ml. (0.0001 %) Satisface prueba FNEUM.	0.1 mg/100 ml. (0.0001 %) Satisface prueba FNEUM.	0.9 mg/100 ml. (0.0009 %) Satisface prueba FNEUM.
METALES PESADOS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.

RESULTADOS FISICOQUIMICOS DE AGUA DESTILADA

ESPECIFICACIONES	NUMERO DE LOTE ANALIZADO		
	TFII240593-AA	TFII250593-AA	TFII260593-AA
DESCRIPCION: Líq. transparente	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente
OLOR: Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro
SABOR: Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor
pH: 5.0 a 7.0	5.66	5.58	5.77
CLORUROS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
CALCIO: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SULFATOS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
AMONIACO: No mayor a 0.3 ppm.	<0.3 ppm Satisface prueba FNEUM.	<0.3 ppm Satisface prueba FNEUM.	<0.3 ppm Satisface prueba FNEUM.
BIOXIDO DE CARBONO: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SUSTANCIAS OXIDABLES: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SOLIDOS TOTALES: No mayor a 1 mg/100 ml. (0.001%)	0.5 mg/100 ml. (0.0005%) Satisface prueba FNEUM.	0.4 mg/100 ml. (0.0004%) Satisface prueba FNEUM.	0.2 mg/100 ml. (0.0002%) Satisface prueba FNEUM.
METALES PESADOS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
CONDUCTIVIDAD 0.0 - 2.0 microS/cm.	0.005 microS/cm.	0.005 microS/cm.	0.004 microS/cm.

RESULTADOS FISICOQUIMICOS DE AGUA ABLANDADA

ESPECIFICACIONES	NUMERO DE LOTE ANALIZADO		
	TFII280493-AA	TFII030593-AA	TFII040593-AA
DESCRIPCION: Líq. transparente	Líq. café amarillo claro	Líq. transparente	Líq. transparente
OLOR: Inodoro	Penetrante (Sarro)	Inodoro	Inodoro
SABOR: Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor
pH: 5.0 a 7.0	7.43	7.50	7.15
CLORUROS: No mayor a 0.5 ppm.	120.65ppm. No satisface prueba FNEUM.	134.90ppm. No satisface prueba FNEUM.	126.03ppm. No satisface prueba FNEUM.
CALCIO: Satisface prueba FNEUM.	32 ppm. No satisface prueba FNEUM.	21 ppm. No satisface prueba FNEUM.	21 ppm. No satisface prueba FNEUM.
SULFATOS: Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.
AMONIACO: No mayor a 0.3 ppm.	> 0.3ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3ppm. No satisface prueba FNEUM.
BIOXIDO DE CARBONO: Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.
SUSTANCIAS OXIDABLES: Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SOLIDOS TOTALES: No mayor a 1 mg/100 ml. (0.001 %)	32.4 mg/100ml. (0.0324%) No satisface prueba FNEUM.	26.1 mg/100ml. (0.0261%) No satisface prueba FNEUM.	31.4 mg/100ml. (0.0314%) No satisface prueba FNEUM.
METALES PESADOS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.

RESULTADOS FISICOQUIMICOS DE AGUA ABLANDADA

ESPECIFICACIONES	NUMERO DE LOTE ANALIZADO		
	TFII110593-AA	TFII120593-AA	TFII130593-AA
DESCRIPCION: Líq. transparente	Líquido transparente	Líquido transparente	Líquido transparente
OLOR: Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro
SABOR: Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor
pH: 5.0 a 7.0	7.42	7.43	7.43
CLORUROS: No mayor a 0.5 ppm.	126.03 ppm. No satisface prueba FNEUM.	131.35 ppm. No satisface prueba FNEUM.	124.25 ppm. No satisface prueba FNEUM.
CALCIO: Satisface prueba FNEUM.	23 ppm. No satisface prueba FNEUM.	22 ppm. No satisface prueba FNEUM.	21 ppm. No satisface prueba FNEUM.
SULFATOS: Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.
AMONIACO: No mayor a 0.3 ppm.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.
BIOXIDO DE CARBONO: Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.
SUSTANCIAS OXIDABLES: Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SOLIDOS TOTALES: No mayor a 1 mg/100 ml. (0.001 %)	33.1 mg/100 ml. (0.0331 %) No satisface prueba FNEUM.	30.4 mg/100 ml. (0.0304 %) No satisface prueba FNEUM.	34.6 mg/100 ml. (0.0346 %) No satisface prueba FNEUM.
METALES PESADOS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.

RESULTADOS FISICOQUIMICOS DE AGUA ABLANDADA

ESPECIFICACIONES	NUMERO DE LOTE ANALIZADO		
	TFII240593-AA	TFII250593-AA	TFII260593-AA
DESCRIPCION: Líq. transparente	Líqu. transparente	Líqu. café claro	Líqu. transparente
OLOR: Inodoro	Inodoro	Penetrante (sarro)	Inodoro
SABOR: Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor
pH: 5.0 a 7.0	7.13	7.07	7.04
CLORUROS: No mayor a 0.5 ppm.	165.07 ppm. No satisface prueba FNEUM.	154.43 ppm. No satisface prueba FNEUM.	145.55 ppm. No satisface prueba FNEUM.
CALCIO: Satisface prueba FNEUM.	21 ppm. No satisface prueba FNEUM.	21 ppm. No satisface prueba FNEUM.	22 ppm. No satisface prueba FNEUM.
SULFATOS: Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.
AMONIACO: No mayor a 0.3 ppm.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.	> 0.3 ppm. No satisface prueba FNEUM.
BIOXIDO DE CARBONO: Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.
SUSTANCIAS OXIDABLES: Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.
SOLIDOS TOTALES: No mayor a 1 mg/100 ml. (0.001 %)	33.9 mg/100 ml. (0.0339 %) No satisface prueba FNEUM.	33.8 mg/100 ml. (0.0338 %) No satisface prueba FNEUM.	32.5 mg/100 ml. (0.0325 %) No satisface prueba FNEUM.
METALES PESADOS: Satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.	No satisface prueba FNEUM.	Satisface prueba FNEUM.

RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS Y BIOLÓGICOS DEL AGUA DESTILADA

ESPECIFICACIONES	NUMERO DE LOTE ANALIZADO		
	TFII240593-AA	TFII250593-AA	TFII260593-AA
ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO: <i>Cuenta Total de Microorganismos Mesófilos Aerobios</i> <i>Límite: < 50 UFC/ 100 ml.</i>	<i>Menos de 10 UFC/ 100 ml.</i>	<i>Menos de 10 UFC/ 100 ml.</i>	<i>Menos de 10 UFC/ 100 ml.</i>
ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO: <i>Coliformes Totales: Número más probable (NMP).</i> <i>Límite: 0 coliformes/ 100 ml.</i>	<i>0 coliformes/ 100 ml.</i>	<i>0 coliformes/ 100 ml.</i>	<i>0 coliformes/ 100 ml.</i>
ANÁLISIS BIOLÓGICOS: <i>Determinación de pirogenos: Lisado de Amebocitos de Limulus (LAL)</i> <i>Límite: < 0.25 UE/ ml.</i>	<i>Menos de 0.1 UE/ ml.</i>	<i>Menos de 0.1 UE/ ml.</i>	<i>Menos de 0.1 UE/ ml.</i>

CAPITULO VI

***ANALISIS DE
RESULTADOS Y
CONCLUSIONES***

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Al iniciar el desarrollo de esta tesis, se consideró alimentar el destilador con agua ablandada, teniendo en consideración el antecedente que la calidad del agua que se alimenta a un destilador (agua ablandada, supone un bajo contenido de sales) va a influir en la calidad del agua destilada que se obtenga así como en la eficiencia del equipo.

Sin embargo como puede apreciarse, al analizar los lotes (TFII250293-AA, TFII260293-AA, TFII010393-AA y TFII020393-AA) de agua destilada, estos se encuentran fuera de especificaciones. Tomando en cuenta esta información así como los resultados del análisis del agua obtenida del ablandador se decidió alimentar al destilador con agua potable.

Antes de proceder a correr las nuevas pruebas, se limpio y se pasivo el destilador, al cual se le determinó su capacidad en 25 litros, y su flujo de alimentación se estableció en 2 l/min. (para evitar pérdida excesiva de agua) obteniéndose 15 l/hr. de agua destilada.

De acuerdo a estas modificaciones se realizaron 15 corridas en un período de Marzo a Mayo; el agua obtenida en esta ocasión cumplió con las especificaciones planteadas teóricamente en el análisis físicoquímico para agua de uso farmacéutico, ya que son reproducibles en un alto porcentaje, teniendo pequeñas variaciones en pH y sólidos totales disueltos.

Los análisis microbiológicos y biológicos que se le realizaron al agua que se obtiene por destilación son reproducibles debido a que se analizaron lotes consecutivos durante 3 días y en ninguno se encontró presencia de microorganismos y endotoxinas.

Para tener un amplio conocimiento del destilador y de sus partes se realizaron dibujos isométricos.

De acuerdo a estos resultados la operación unitaria "Destilación" nos provee de agua que cumple con las especificaciones de agua de uso farmacéutico.

CONCLUSIONES

Durante la realización de este trabajo encontramos que la destilación presenta muchas ventajas sobre cualquier otro método de purificación, ya que elimina todo tipo de contaminantes, es de uso continuo y se obtiene agua de calidad para uso farmacéutico, la cual resulta más confiable que la que se obtiene por cualquier método de purificación, desde el punto de vista económico, se requiere de inversión inicial y de un programa de mantenimiento, el cual se determinará de acuerdo con la calidad de agua que se le alimenta, mientras que otros métodos de purificación de agua requieren de una menor inversión inicial, sin embargo el mantenimiento y operación involucran inversiones constantes.

En base al procedimiento de operación del destilador "Decovi"; se logró obtener agua cuya calidad cumple con las especificaciones fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas que se requieren para agua de uso farmacéutico.

Esta práctica da a conocer a los alumnos en forma teórica y práctica uno de los procesos de purificación de agua para uso farmacéutico, la destilación.

Dentro de los conocimientos que el alumno adquiere son el manejo de procedimientos estandares de operación (Peo's) sobre aspectos operativos (Peo. Operación del destilador "Decovi"); de control en proceso (Peo. Muestreo del sistema de agua, Peo. Análisis fisicoquímico del agua, Peo. Análisis microbiológico del agua y Peo. Determinación de pirógenos en agua destilada); mecánicos y de mantenimiento (Peo. Limpieza del destilador "Decovi").

Estos procedimientos sirven para la capacitación del personal que se involucra en la operación del destilador "Decovi".

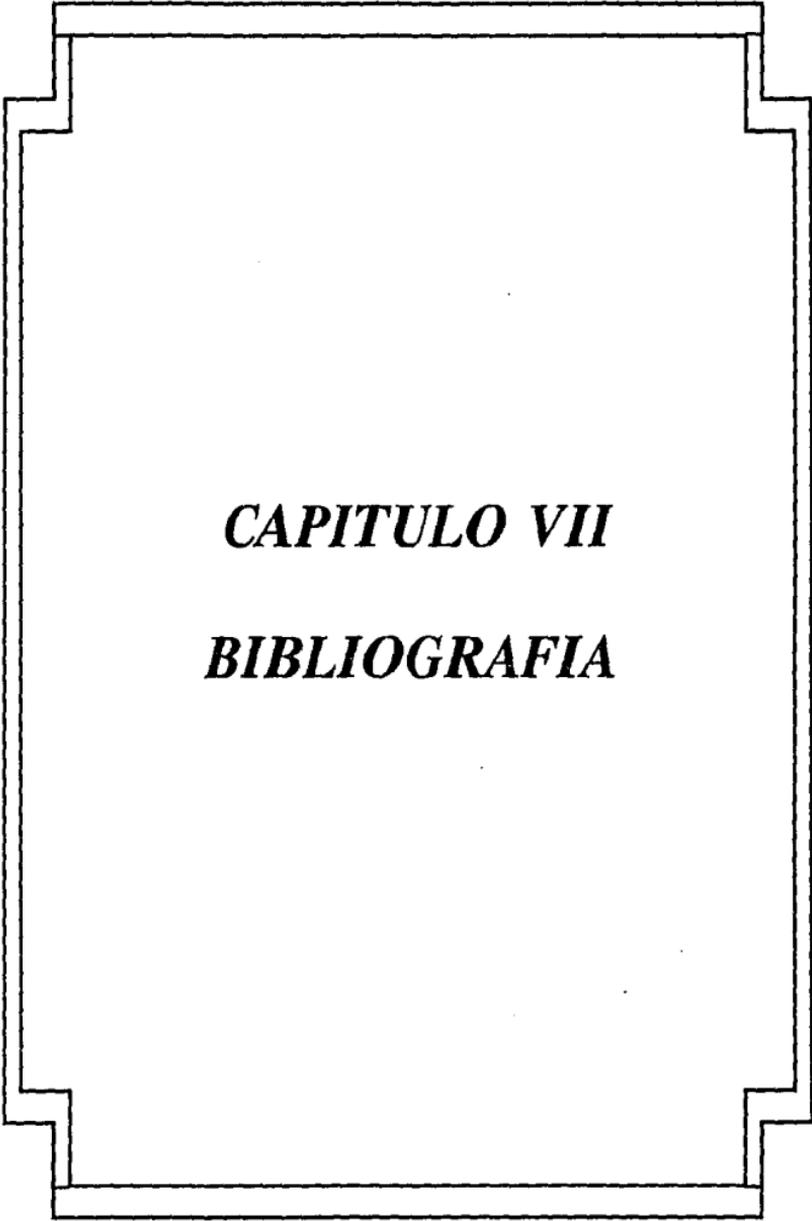
El objetivo de este trabajo era el obtener agua de uso farmacéutico de calidad y conjuntar los conocimientos de las diferentes asignaturas que el Q.F.B. (TFI, TFII, C.M., etc.) y el I.Q. (Ing. I, II, III, etc.) cursan durante su formación, y de esta forma mostrar a los alumnos la importancia de integrar las diferentes profesiones que participan en la Industria Farmacéutica, en un equipo de trabajo que busca la mejora continua de procesos y sistemas.

Con esta tesis se logró conjuntar las diferentes asignaturas, lo que permite el desarrollo interdisciplinario con Microbiología, Control Analítico, Ingeniería Química, etc.

Desarrollándose así una alternativa para obtener agua destilada de calidad para el Departamento de Farmacia cuando la caldera no este funcionando.

Este trabajo una vez terminado fue presentado en el XXVI Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas, junto con una maqueta del destilador a escala (1:500) teniendo una gran aceptación y despertando el interés de los asistentes.

Considerando lo anterior; concluimos finalmente que se alcanzaron los objetivos planteados.



CAPITULO VII

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

1. Brock, Thomas D.
MICROBIOLOGÍA
Ed. Prentice Hall Hispanoamericana S. A.
4ª edición
México, 1988.
2. Burdon, K.
MICROBIOLOGÍA
Ed. Publicaciones Cultural S. A. de C. V.
8ª reimpresión
México, 1985.
3. Carleton, Frederick J.
VALIDATION OF ASEPTIC PHARMACEUTICAL PROCESSES
Ed. Marcel Dekker, Inc.
New York, 1986.
4. Clesceri, L. S.
STANDARD METHODS FOR THE EXAMINATION OF WATER AND WASTEWATER
17ª Edición
Ed. American Public Health Association
Press, Baltimore 1989.
5. Collins.
MÉTODOS BIOLÓGICOS
Ed. Acribia S. A.
España, 1989.
6. Couriel, Benito David.
VALIDACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS
Ed. Asociación Farmacéutica Mexicana A. C.
México, 1982.
7. Fair - Geyer y Okun.
ABASTECIMIENTO DE AGUA Y REMOCION DE AGUAS RESIDUALES
Tomo 1 " Ing. Sanitaria y de aguas residuales "
Ed. Noriega Limusa
México, 1990.

8. Foust, Alan S.
PRINCIPIOS DE OPERACIONES UNITARIAS
Ed. Continental, S. A. de C. V.
México, 1989.

9. Groves, Michael J.
STERILE PHARMACEUTICAL MANUFACTURING
Applications for the 1990's.
Vol. I y II
Ed. Interpharm Press, Inc.
Buffalo Grove, 1991.

10. Helman, J.
FARMACOTECNIA TEÓRICA Y PRACTICA
Tomo III
Cta. Editorial Continental, S. A. de C. V.
México, 1984.

11. Henley, Ernest J.
CÁLCULOS DE BALANCES DE MATERIA Y ENERGÍA
Ed. Reverte, S. A.
España, 1978.

12. Lachman, Leon
THE THEORY PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY
3ª Edición.
Ed. Lea & Febiyer
Philadelphia, 1986.

13. López Campos, Ana María.
Tesis PRUEBA DE LIMULUS: Una alternativa a la prueba de Determinación de Pirógenos en conejos. Discusión de su aplicación para valoración cuantitativa.
UNAM. México, 1987.

14. Maldonado del Moral, B
Tesis AGUA: Determinación de la Calidad Sanitaria del Agua de consumo Humano en la Población de Chilpancingo Gro. por medio de análisis microbiológicos y parasitológicos.
UNAM. México, 1992.

15. Mc. Cabe, W.L.
UNIT OPERATIONS OF CHEMICAL ENGINEERING
Ed. Mc Graw-Hill Book Company
New York, 1976.

16. Olson, Wayne P.
ASEPTIC PHARMACEUTICAL MANUFACTURING
Applications for the 1990's.
Ed. Interpham Press, Inc.
Julio, 1987.

17. Pelczar, M.
"MICROBIOLOGIA"
Ed. Mc Graw - Hill Book Company
4ª edición
México, 1977.

18. Pintado Morales, María Esther.
Tesis PIROGENOS: El Método para Detectar Pirógenos en conejos y Pruebas de Lisado de Amebocitos de Límulus
UNAM. México, 1979.

19. Reid, Robert C.
THE PROPERTIES OF GASES & LIQUIDS
Ed. Mc Graw - Hill Book Company
4ª edición
New York, 1987.

20. Remington's
FARMACIA
17ª Edición
Vol. I y II
Ed. Médica Panamericana
Buenos Aires, Argentina; 1987

21. Rivera Paredes Gabriela
Tesis GUIA EN LA VALIDACION DEL SISTEMA DE GENERACION DE AGUA CALIDAD INYECTABLE
UNAM. México, 1993.

22. *Snoeyink, Vernan L.; Jenkins, David.*
QUÍMICA DEL AGUA
1ª edición.
Ed. Limusa S. A. de C. V.
México 1987
23. *Treybal, Robert E.*
MASS-TRANSFER OPERATIONS
Ed. Mc Graw - Hill
New York, 1968
24. *Walter J. Weber, Jr.*
CONTROL DE LA CALIDAD DEL AGUA PROCESOS FÍSICOQUÍMICOS
Ed. Reverté, S. A.
España, 1979
25. *Valiente, Antonio*
PROBLEMAS DE BALANCES DE MATERIA
Ed. Alhambra Mexicana
México, 1986
26. *Abastecimiento de agua al área metropolitana de la ciudad de México*
SARH; México, 1978
Tabla IV - 1
Biblioteca del IMTA
27. *Diario Oficial 1ª Sección*
18 Enero 1988
Título Tercero: Agua y hielo para uso y consumo humano y para refrigerar
28. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*
F.N.E.U.M. 5ª edición
México, 1988
29. *Guías de Validación del CIPAM*
30. *Instructivo de Límulus Amebocyte Lisate PYROTELL*
Abril, 1990.

31. *Manual de operación Destilador Barnstead*
División de SYBRON
32. *Memorias del Taller de Normalización y Validación*
Ing. Franco de Vecchi
Ed. Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C.
Abril, 1993.
33. *The United States Pharmacopeia*
U.S.P XXII
Enero 1990